

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 12 月 12 日 (12.12.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/098893 A1(51) 国際特許分類: C07H 17/02,
A61K 31/7056, A61P 3/04, 3/10, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/05093

(22) 国際出願日: 2002 年 5 月 27 日 (27.05.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-163382 2001 年 5 月 30 日 (30.05.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), [JP/JP]; 〒399-8710 長野県 松本市 芳野19番48号 Nagano (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 塩原 寛明 (SHIOHARA, Hiroaki) [JP/JP]; 〒390-1301 長野県 東筑摩郡 山形村 1267 Nagano (JP). 藤倉 秀紀 (FUKURA, Hideki) [JP/JP]; 〒390-0851 長野県 松本市 大字 島内4152-1 モダンティパレス望月 101 Nagano (JP). 伏見 信彦 (FUSHIMI, Nobuhiko) [JP/JP]; 〒390-0313

長野県 松本市 岡田下岡田89-6 Nagano (JP). 伊東 史顕 (ITO, Fumiaki) [JP/JP]; 〒390-0842 長野県 松本市 征矢野2-1-59 サンガーデンスエトワール A Nagano (JP). 伊佐治 正幸 (ISAJIMA, Masayuki) [JP/JP]; 〒399-0704 長野県 塩尻市 広丘郷原 1763-189 Nagano (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

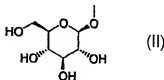
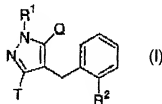
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: GLUCOPYRANOSYLOXYPYRAZOLE DERIVATIVE, MEDICINAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME, MEDICINAL USE THEREOF, AND INTERMEDIATE THEREFOR

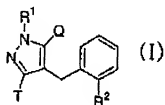
(54) 発明の名称: グルコピラノシルオキシピラゾール誘導体、それを含有する医薬組成物、その医薬用途およびその製造中間体

(57) Abstract: A glucopyranosyloxy pyrazole derivative represented by the following general formula (I), a pharmaceutically acceptable salt of the derivative, or a prodrug of either. (I) The compound has excellent inhibitory activity against human SGLT1 and is useful as a preventive or remedy for diseases attributable to hyperglycemia such as diabetes, complications of diabetes, and obesity. Also provided are a medicinal composition containing the derivative, salt, or prodrug; a medicinal use thereof; and an intermediate for the derivative. (In the general formula (I), R¹ is hydrogen, etc.; one of Q and T is the group represented by (II) and the other is optionally substituted alkyl, etc.; and R² is halogeno, etc.)

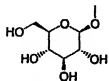
[続表有]



(57) 要約:



本発明は、優れたヒトSGLT1活性阻害作用を発現し、糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防又は治療薬として有用である上記一般式(I)で表されるグルコピラノシルオキシビラゾール誘導体又はその薬学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物、その医薬用途及びその製造中間体を提供するものである(但し、一般式(I)において、R¹は水素原子等、Q及びTのどちらか一方は、



で表される基であり、他方は置換可能なアルキル基等、R²はハロゲン原子等である。))。

明細書

グルコピラノシルオキシピラゾール誘導体、それを含有する医薬組成物、
その医薬用途およびその製造中間体

5

〔技術分野〕

本発明は、医薬品として有用なグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物、その医薬用途およびその製造中間体に関するものである。

10

〔背景技術〕

糖尿病は食生活の変化や運動不足を背景とした生活習慣病の一つである。それ故、糖尿病患者には食事療法や運動療法が実施されているが、十分なコントロールや継続的実施が困難な場合、薬物療法が併用されている。

- 15 現在、近年の糖尿病患者数の急増を背景に糖尿病治療薬として種々の薬剤が開発されており、例えば、食後高血糖改善のためには小腸における糖質の消化・吸収を遅延させる α -グルコシダーゼ阻害薬などが使用されている。しかしながら、 α -グルコシダーゼ阻害薬は、単糖であるグルコース摂取による血糖上昇には作用しないため（日本栄養・食糧学会誌、45巻、27頁（1992年））、
20 最近における食事の糖質構成の変化に伴い、更に広範な糖質吸収阻害作用を示す薬剤の開発が囑望されている。

- 一方、糖質の吸収を司る小腸には、SGLT1（ナトリウム依存性グルコース輸送担体1）が存在することが知られている。また、ヒトSGLT1の先天的異常があり、機能不全の患者ではグルコース及びガラクトースの吸収が不良
25 となることが報告されており（別冊日本臨床 領域別症候群19、555～556頁；最新医学、51巻、84～90頁（1996年）；日本臨床、55巻、8号、249～257頁（1997年））、SGLT1はグルコースとガラクト

ースの吸収に関与することが確認されている（腎と透析 臨時増刊号、232～237頁（1998年）；Nature、350号、354～456頁（1991年））。

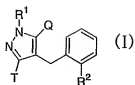
- 更に、糖尿病患者は、一般的に糖質の消化・吸収が亢進しており、例えば、
- 5 OLETFラットやストレプトゾトシンで糖尿病性症状を誘発したウィスター系ラットにおいてSGLT1のmRNAや蛋白が増加し、グルコース等の吸収が亢進していることが確認されている（Diabetologia、41巻、1459～1466頁（1998年）；Biochemical Society Transactions、25巻、479S頁（1997年））。
- 10 それ故、ヒトSGLT1を阻害することにより小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害して血糖値の上昇を抑制することができ、特に、上記作用機作に基づき糖質吸収を遅延させて食後高血糖の是正に有用であると考えられる。また、糖尿病患者における糖質吸収の亢進は、小腸におけるSGLT1の増加が一因していると予想されることから、糖尿病の予防治療には強力なヒトSGL
- 15 T1活性阻害作用を有する薬剤の早期開発が待望される。

〔発明の開示〕

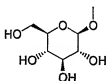
- 本発明者らは、ヒトSGLT1活性阻害作用を発現する化合物を見出すべく鋭意検討した結果、下記一般式（I）で表されるある種のグルコピラノシルオ
- 20 キシピラゾール誘導体が、下記の如く小腸においてヒトSGLT1阻害活性を示し、優れた血糖値の上昇抑制作用を発揮するという知見を得、本発明を成すに至った。

- 本発明は、ヒトSGLT1活性阻害作用を発現し、小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害することにより、優れた血糖値の上昇抑制作用を発現する新規
- 25 な化合物を提供するものである。

即ち、本発明は、一般式



〔式中の R^1 は水素原子またはヒドロキシ (C_{2-6} アルキル) 基であり、 Q および T はどちらか一方が一般式



- 5 で表される基であり、他方が C_{1-6} アルキル基、ハロ (C_{1-6} アルキル) 基、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6} アルキル) 基または C_{3-7} シクロアルキル基であり、 R^2 はハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、ハロ (C_{1-6} アルキル) 基、ハロ (C_{1-6} アルコキシ) 基、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6} アルコキシ) 基、 C_{3-7} シクロアルキル (C_{2-6} アルコキシ) 基、
- 10 一般式 $-A-R^3$ (式中の A は単結合、酸素原子、メチレン基、エチレン基、 $-OCH_2-$ または $-CH_2O-$ であり、 R^3 は C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、ハロ (C_{1-6} アルキル) 基、ヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシ
- 15 カルボニル基、シアノ基およびニトロ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいチアゾリル基、または置換基としてハロゲン原子および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいピリジル基である) で表される基である) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグに関するものである。
- 20

また、本発明は、前記一般式（I）で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物、ヒトSGLT1活性阻害剤、及び高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤に関するものである。

- 5 本発明は、前記一般式（I）で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法に関するものである。

- 本発明は、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造する
10 ための、前記一般式（I）で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用に関するものである。

- 本発明は、（A）前記一般式（I）で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、
15 および（B）インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類似体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼI阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻
20 害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイトロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類似体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類似体、アミリンアゴニスト、アルドース還元
25 酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リリンク

- トーアシッドペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-Ⅰ、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタルリコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンⅠⅠ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合わせてなる医薬に関するものである。

- 本発明は、(A) 前記一般式(I)で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および(B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼⅠⅠ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅣ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カ

- イロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファ-
15
ープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンバルミトイルドランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される
20
少なくとも1種の薬剤を有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法に関するものである。

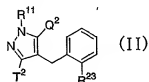
本発明は、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、(A)前記一般式(I)で表されるグルコピラノシルオキシピラゾー

- ル誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および(B)インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類似体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペ
- 5 プチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カ
- 10 イロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類似体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類似体、アミリンアゴニスト、アルドース還元
- 酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写
- 15 因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンク
- トアシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類似体、上皮増殖因子、神経成長因子、カル
- ニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグル
- 20 タリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレ
- ナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステ
- ロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファ
- ープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンバルミトイルト
- 25 ランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増
- 強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポー
- ター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アン
- ジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテン

シンⅠⅠ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される

5 少なくとも1種の薬剤の使用に関するものである。

更には、本発明は、一般式



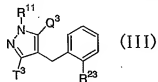
〔式中の R^{11} は水素原子または保護基を有していてもよいヒドロキシ (C_{2-6} アルキル) 基であり、 Q^2 および T^2 はどちらか一方が2, 3, 4, 6-テトラ

10 -O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ基であり、他方が C_{1-6} アルキル基、ハロ (C_{1-6} アルキル) 基、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6} アルキル) 基または C_{3-7} シクロアルキル基であり、 R^{23} はハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、ハロ (C_{1-6} アルキル) 基、ハロ (C_{1-6} アルコキシ) 基、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6} アルコキシ) 基、 C_{3-7} シクロアルキル (C_{2-6} アルコキシ) 基、一般式-A-

15 R^{32} (式中のAは単結合、酸素原子、メチレン基、エチレン基、 $-OCH_2-$ または $-CH_2O-$ であり、 R^{32} は C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、ハロ (C_{1-6} アルキル) 基、保護基を有していてもよいヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基、保護基を有していてもよいカルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、シアノ基およびニトロ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいチアゾリル

20

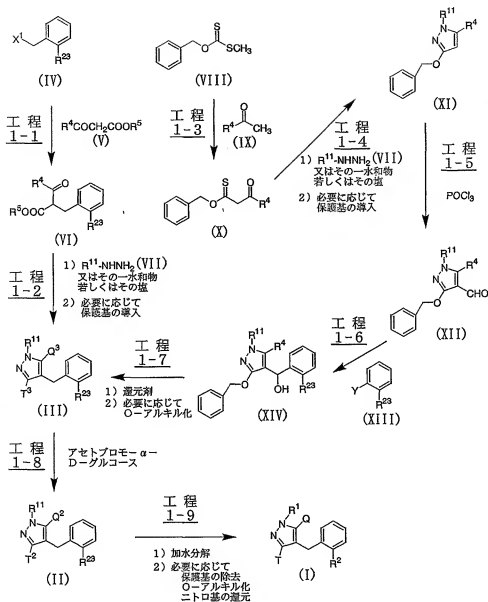
基、または置換基としてハロゲン原子およびC₁₋₆アルキル基から選択される基を有していてもよいピリジル基である)で表される基である]で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその塩、並びに一般式



- 5 [式中のR¹¹は水素原子または保護基を有していてもよいヒドロキシ(C₂₋₆アルキル)基であり、Q³およびT³はどちらか一方が水酸基であり、他方がC₁₋₆アルキル基、ハロ(C₁₋₆アルキル)基、C₁₋₆アルコキシ(C₁₋₆アルキル)基またはC₃₋₇シクロアルキル基であり、R²³はハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ
- 10 基、ハロ(C₁₋₆アルキル)基、ハロ(C₁₋₆アルコキシ)基、C₁₋₆アルコキシ(C₁₋₆アルコキシ)基、C₃₋₇シクロアルキル(C₂₋₆アルコキシ)基、一般式-A-R³²(式中のAは単結合、酸素原子、メチレン基、エチレン基、-OC H₂-または-CH₂O-であり、R³²はC₃₋₇シクロアルキル基、C₃₋₇ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水
- 15 酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₂₋₆アルケニルオキシ基、ハロ(C₁₋₆アルキル)基、保護基を有していてもよいヒドロキシ(C₁₋₆アルキル)基、保護基を有していてもよいカルボキシ基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、シアノ基およびニトロ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール基、置換基として
- 20 ハロゲン原子およびC₁₋₆アルキル基から選択される基を有していてもよいチアゾリル基、または置換基としてハロゲン原子およびC₁₋₆アルキル基から選択される基を有していてもよいピリジル基である)で表される基である]で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその塩に関するものである。

本発明において、 C_{1-6} アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいう。ヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)基とは、水酸基で置換された上記 C_{1-6} アルキル基をいう。 C_{2-6} アルキル基とは、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数2~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいい、ヒドロキシ(C_{2-6} アルキル)基とは、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基等の水酸基で置換された上記 C_{2-6} アルキル基をいう。 C_{1-6} アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、*tert*-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基をいう。 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6} アルキル)基とは、上記 C_{1-6} アルコキシ基で置換された上記 C_{1-6} アルキル基をいう。 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6} アルコキシ)基とは、メトキシメトキシ基等の上記 C_{1-6} アルコキシ基で置換された上記 C_{1-6} アルコキシ基をいう。 C_{2-6} アルケニルオキシ基とは、アリルオキシ基等の不飽和結合を有する上記 C_{1-6} アルコキシ基(メトキシ基を除く)をいう。 C_{1-6} アルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、*tert*-ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキルチオ基をいう。 C_{3-7} シクロアルキル基とは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基またはシクロヘプチル基をいう。 C_{3-7} シクロアルキル(C_{2-6} アルコキシ)基と

- は、上記 C_{3-7} シクロアルキル基で置換された上記 C_{1-6} アルコキシ基（メトキシ基を除く）をいう。 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル基とは、4-テトラヒドロピラニル基等の酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される同種または異種のヘテロ原子を1~3個環内に含む上記 C_{3-7} シクロアルキル基をいう。
- 5 ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子をいう。ハロ（ C_{1-6} アルキル）基とは、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基等の異種または同種の1~5個の上記ハロゲン原子で置換された上記 C_{1-6} アルキル基をいう。ハロ（ C_{1-6} アルコキシ）基とは、異種または同種の1~5個の上記ハロゲン原子で置換された上記 C_{1-6} アルコキシ基をいう。 C_{2-7} アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、*tert*-ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数2~7の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシカルボニル基をいう。アリール基とは、フェニル基、ナフチル基等の1~3環性の芳香族炭化水素基をいう。水酸基の保護基とは、ベンジル基、メトキシメチル基、アセチル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基、アリル基等の一般的に有機合成反応において用いられる水酸基の保護基をいう。
- 10 アミノ基の保護基とは、ベンジルオキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、トリフルオロアセチル基等の一般的に有機合成反応において用いられるアミノ基の保護基をいう。カルボキシ基の保護基とは、ベンジル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基、アリル基等の一般的に有機合成反応において用いられるカルボキシ基の保護基をいう。
- 20 本発明の前記一般式（I）で表される化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することができる。



(式中の X^1 はハロゲン原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基等の脱離基であり、Yは $MgBr$ 、 $MgCl$ 、 MgI またはリチウム原子であり、 R^4 は C_{1-6} アルキル基、ハロ(C_{1-6} アルキル)基、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6} アルキル)基または C_{3-7} シクロアルキル基であり、 R^5 は C_{1-6} アルキル基であり、 R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{23} 、Q、 Q^2 、 Q^3 、T、 T^2 および T^3 は前記と同じ意味をもつ)

工程 1-1

前記一般式 (I V) で表されるベンジル化合物を前記一般式 (V) で表されるケト酢酸エステルと、不活性溶媒中、水素化ナトリウム、*tert*-ブトキシカリウムなどの塩基の存在下に縮合させることにより前記一般式 (V I) で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒として

5 は、例えば、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

工程1-2

- 10 前記一般式 (V I) で表される化合物を前記一般式 (V I I) で表されるヒドラジン化合物又はその一水和物若しくはその塩と不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下に縮合させた後、必要に応じて常法に従い水酸基に保護基を導入することにより本発明の前記一般式 (I I I) で表されるベンジルピラゾール誘導体を製造することができる。縮合反応に用いられる不活性溶媒として
- 15 は、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、クロロホルム、メタノール、エタノール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等を挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。尚、得られた前記一般式 (I I I) で表されるベンジルピラゾール誘導体は常法に従い適宜その塩に変換した後、
- 20 次工程において使用することもできる。

工程1-3

- 前記一般式 (V I I I) で表されるジチオ炭酸エステル化合物を前記一般式
- 25 (I X) で表されるケトン化合物と、不活性溶媒中、ナトリウムアミドなどの塩基の存在下に縮合させることにより前記一般式 (X) で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエ

ンなどを挙げることができる。反応温度は通常 -20°C ～室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

工程1-4

- 5 前記一般式(X)で表される化合物を前記一般式(VII)で表されるヒドラジン化合物又はその一水和物若しくはその塩と、不活性溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下に縮合させた後、必要に応じて常法に従い水酸基に保護基を導入することにより前記一般式(XI)で表されるベンジルオキシピラゾール誘導体を製造することができる。縮合反
- 10 応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、アセトニトリルなどを挙げることができる。その反応温度は通常 0°C ～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

工程1-5

- 前記一般式(XI)で表される化合物をオキシ塩化リンおよびN,N-ジメチルホルムアミドを用いて、各種溶媒中、Vilsmeier反応を行うことにより前記一般式(XII)で表されるピラゾールアルデヒド誘導体を製造することができる。反応に用いられる溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミドなどを挙げることができる。反応温度は通常 0°C ～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常
- 20 30分間～1日間である。

工程1-6

- 前記一般式(XII)で表される化合物と前記一般式(XIII)で表されるグリニャール試薬またはリチウム試薬を、不活性溶媒中で縮合させることにより前記一般式(XIV)で表される化合物を製造することができる。反応に
- 25 用いられる不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常 -78°C ～室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異な

るが、通常 30 分間～1 日間である。

工程 1-7

- 前記一般式 (XIV) で表される化合物を、不活性溶媒中、塩酸等の酸の存在下または非存在下、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元し、前記一般式 (XIV) で表される化合物が硫黄原子を含む場合は、必要に応じて更にトリフルオロ酢酸およびジメチルスルフィドの水溶液中、通常 0℃～還流温度にて 30 分間～1 日間酸処理することにより本発明の前記一般式 (III) で表されるベンジルピラゾール誘導体を製造することができる。
- 接触還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、イソプロパノール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。また、上記接触還元反応により、R²³ が水酸基に変換された場合は、下記の工程 4 と同様の方法により脱離した置換基を導入することができる。
- 尚、得られた前記一般式 (III) で表されるベンジルピラゾール誘導体は常法に従い適宜その塩に変換した後、次工程において使用することもできる。

工程 1-8

- (1) 前記一般式 (III) で表されるベンジルピラゾール誘導体において Q³ または T³ の何れかが C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシ (C₁₋₆ アルキル) 基または C₃₋₇ シクロアルキル基である場合、相当する前記一般式 (III) で表されるベンジルピラゾール誘導体をアセトブロモ- α -D-グルコースを用いて、不活性溶媒中、炭酸銀、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下に配糖化させることにより相当する本発明の前記一般式 (I) で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反

応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

(2) 前記一般式(I I I)で表されるベンジルピラゾール誘導体において Q^3 または T^3 の何れかがハロ(C_{1-6} アルキル)基である場合、相当する前記一般

- 5 式(I I I)で表されるベンジルピラゾール誘導体をアセトブロモ- α -D-グルコースを用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウムなどの塩基の存在下に配糖化させることにより相当する本発明の前記一般式(I I)で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、それらの混合溶媒などを挙げることができ
- 10 る。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

(3) 前記一般式(I I I)で表されるベンジルピラゾール誘導体において Q^3 または T^3 の何れかが C_{2-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6} アルキル)基または C_{3-7} シクロアルキル基である場合、相当する前記一般式(I I I)で表

- 15 されるベンジルピラゾール誘導体をアセトブロモ- α -D-グルコースを用いて、水を含む不活性溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムなどの塩基およびベンジルトリ(n-ブチル)アンモニウムクロリド、ベンジルトリ(n-ブチル)アンモニウムブロミド、テトラ(n-ブチル)アンモニウム硫酸水素塩などの相間移動触媒の存在下に配糖化させることによって
- 20 相当する本発明の前記一般式(I I)で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、塩化メチレン、トルエン、ベンゾトリフルオリド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

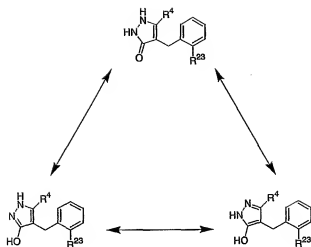
- 25 尚、得られた前記一般式(I I)で表される配糖化されたベンジルピラゾール誘導体は常法に従い適宜その塩に変換して分離した後、次工程において使用してもよい。

工程 1-9

前記一般式 (I I) で表される化合物をアルカリ加水分解させた後、必要に応じて保護基の除去、*O*-アルキル化またはニトロ基の還元を行うことにより、本発明の前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導

- 5 体を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度な
- 10 どにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。上記の如く、加水分解後、 R^{23} に保護基を有する化合物の場合は、常法に従い適宜処理して保護基を除去することができる。また、工程 1-7 の接触還元反応により、 R^{23} が水酸基に変換されている場合は、下記の工程 4 と同様の方法により脱離した置換基を導入することができる。更に、 R^2 にニトロ基を有する前記一般式 (I) の化合物の場合は、上記反応終了後、常法に従い、別途酢酸エチルなどの不活性溶媒
- 15 中、酸化白金などの白金系触媒を用いて通常室温～還流温度で通常 30 分間～1 日間接触還元することにより相当するアミノ基を有する化合物に導くこともできる。

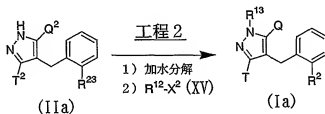
- 尚、出発原料である本発明の前記一般式 (I I I) で表される化合物の内、
- 20 R^{11} が水素原子である化合物には、以下に示す 3 種類の互変異性体が存在し、反応条件の相違により状態が変化するが、本発明の前記一般式 (I I I) で表される化合物には何れの化合物も含まれる。



(式中の R^4 および R^{23} は前記と同じ意味をもつ)

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、 R^1 がヒドロキシ (C_{2-6} アルキル) 基である化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもでき

る。



(式中の X^2 はハロゲン原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基等の脱離基であり、 R^{12} は保護基を有していてもよいヒドロキシ (C_{2-6} アルキル) 基であり、 R^{13} はヒドロキシ (C_{2-6} アルキル) 基であり、 R^2 、 R^{23} 、 Q 、 Q^2 、 T および T^2 は前記と同じ意味をもつ)

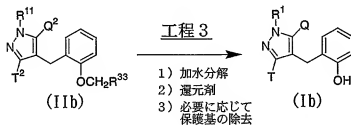
工程 2

前記一般式 (I I a) で表される化合物を前記工程 1 - 9 と同様の方法により加水分解した後、前記一般式 (X V) で表されるアルキル化剤を用いて、不活性溶媒中、炭酸セシウム、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、必要に応じて

触媒量のヨウ化ナトリウムの存在下に *N*-アルキル化し、保護基を有する化合物の場合は、更に必要に応じて常法に従い適宜処理して保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I a) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体を製造することができる。*N*-アルキル化反応に用いられる溶媒

5 としては、例えば、アセトニトリル、エタノール、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 10 分間～1 日間である。

- 10 本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、 R^2 が水酸基である化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもできる。



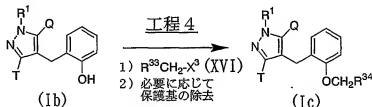
(式中の R^{33} は置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、ハロ (C_{1-6} アルキル) 基、保護基を有していてもよいヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基、保護基を有していてもよいカルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、シアノ基およびニトロ基から選択される基を 1～3 個有していてもよいアリール基であり、 R^1 、 R^{11} 、 Q および T は前記と同じ意味をもつ)

20 工程 3

前記一般式 (I I b) で表される化合物を前記工程 1-9 と同様の方法により加水分解した後、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元し、更に必要に応じて常法に従い適宜処理して保護基を除

- 去することにより、本発明の前記一般式 (I b) で表されるグルコピラノシル
 オキシピラゾール誘導体を製造することができる。接触還元反応に用いられる
 溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸
 エチル、酢酸、イソプロパノール、それらの混合溶媒などを挙げることができ
 5 る。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質
 や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 10 分間～1 日間である。

- 本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、 R^2 が一般式 $-OCH_2R$
 34 又は一般式 $-OR^{34}$ (式中の R^{34} は置換基としてハロゲン原子、水酸基、ア
 ミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、ハ
 10 ロ (C_{1-6} アルキル) 基、ヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基、カルボキシ基、 C
 $_{2-7}$ アルコシカルボニル基、シアノ基およびニトロ基から選択される基を 1～
 3 個有していてもよいアリール基である) で表される基である化合物は、例え
 ば、以下の方法に従い製造することもできる。

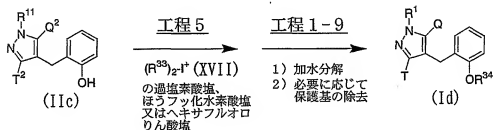


- 15 (式中の X^3 はハロゲン原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基等の脱離基で
 あり、 R^1 、 R^{33} 、 R^{34} 、 Q および T は前記と同じ意味をもつ)

工程 4

- 前記一般式 (I b) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体を
 前記一般式 (X V I) で表されるアルキル化剤を用いて、不活性溶媒中、炭酸
 20 セシウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、ジイソプロピルエチルアミンな
 どの塩基の存在下に O -アルキル化した後、保護基を有する化合物の場合は、
 更に必要に応じて常法に従い適宜処理して保護基を除去することにより、本発
 明の前記一般式 (I c) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体

- を製造することができる。O-アルキル化反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、エタノール、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトン、それらの混合溶媒などを挙げるることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間
- 5 は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。



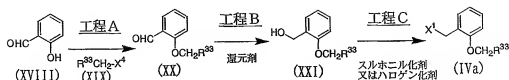
(式中の R^1 、 R^{11} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 Q 、 Q^2 、 T および T^2 は前記と同じ意味をもつ)

10 工程5

- 前記一般式 (I I c) で表される配糖化されたベンジルピラゾール誘導体を前記一般式 (X V I I) で表される化合物の過塩素酸塩、ほうふっ化水素酸塩又はヘキサフルオロりん酸塩と、不活性溶媒中、銅とトリエチルアミンなどの塩基の存在下に縮合させた後、前記工程1-9と同様に処理することにより、
- 15 本発明の前記一般式 (I d) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレンなどを挙げるることができる。その反応温度は通常0℃～室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

- 20 前記製造方法において出発物質として用いられる前記一般式 (I V) で表される化合物は、文献記載の方法またはそれに準拠した方法等により製造することができる。例えば、置換基 R^{23} が一般式 $-\text{OCH}_2\text{R}^{33}$ (式中の R^{33} は前記と

同じ意味をもつ)で表される基である化合物は、以下の方法に従い製造することができる。



- (式中の X^4 はハロゲン原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基等の脱離基であり、 R^{33} および X^1 は前記と同じ意味をもつ)

工程 A

- 前記式(XVII)で表されるサリチルアルデヒドを前記一般式(XIX)で表されるベンジル化合物と、不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの塩基の存在下にO-アルキル化させることにより、前記一般式(XX)で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、アセトニトリル、エタノール、メタノール、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

工程 B

- 前記一般式(XX)で表される化合物を、各種溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウムなどの還元剤を用いて還元することにより、前記一般式(XXI)で表されるベンジルアルコール化合物を製造することができる。反応に用いられる溶媒としては、還元剤として水素化ホウ素ナトリウムなどを用いる場合は、メタノール、エタノールなどのプロトン性溶媒、或いはそれらとテトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタンなどの混合溶媒などを挙げることができ、還元剤として水素化アルミニウムリチウムなどを用いる場合は、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタ

ン、それらの混合溶媒などを挙げるができる。反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

工程C

- 5 前記一般式(XXI)で表される化合物を、1)メシルクロリド又はトシルクロリドを用いて、不活性溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどの塩基の存在下にスルホニル化するか、或いは2)トリフェニルホスフィンおよび四塩化炭素又は四臭化炭素を用いて、不活性溶媒中または無溶媒下にハロゲン化することにより、前記一般式(IVa)で表され
- 10 るベンジル化合物を製造することができる。スルホニル化反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常15分間
- 15 ～12時間である。ハロゲン化反応に用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、それらの混合溶媒などを挙げることができ、その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

- 前記製造方法において得られる本発明の前記一般式(I)で表される化合物
- 20 は、慣用の分離手段である分別再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製法、溶媒抽出法、固相抽出法等により単離精製することができる。

- 本発明の前記一般式(I)で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体は、常法により、その薬理学的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸な
- 25 どの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トールエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グル

タミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩等の無機塩基との塩、アルギニン、リジン等の有機塩基との付加塩を挙げることができる。

- 本発明の前記一般式（I）で表される化合物には、水やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

本発明の前記一般式（I）で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体およびそのプロドラッグのうち、不飽和結合を有する化合物には、2つの幾何異性体が存在するが、本発明においてはシス（Z）体の化合物またはトランス（E）体の化合物のいずれの化合物を使用してもよい。

- 10 本発明の前記一般式（I）で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体およびそのプロドラッグのうち、グルコピラノシルオキシ部分を除き不斉炭素原子を有する化合物には、R配置の化合物とS配置の化合物の2種類の光学異性体が存在するが、本発明においてはいずれの光学異性体を使用してもよく、それらの光学異性体の混合物であっても構わない。
- 15 本発明の前記一般式（I）で表される化合物のプロドラッグは、相当するハロゲン化物等のプロドラッグ化試薬を用いて、常法により、前記一般式（I）で表される化合物における水酸基（グルコピラノシル部分の水酸基、場合により R^1 や R^2 に存在する水酸基）、環状イミノ基（ R^1 が水素原子の場合）およびアミノ基（ R^3 がアミノ置換アリール基の場合）から選択される1以上の任意
- 20 の基に、常法に従い適宜プロドラッグを構成する基を導入した後、所望に応じ、適宜常法に従い単離精製することにより製造することができる。水酸基、環状イミノ基やアミノ基において使用されるプロドラッグを構成する基としては、例えば、 C_{2-7} アシル基、 C_{1-6} アルコキシ（ C_{2-7} アシル）基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル（ C_{2-7} アシル）基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ（ C_{2-7} アルコキシカルボニル）基、（ C_{2-7} アシルオキシ）メチル基、1-（ C_{2-7} アシルオキシ）エチル基、（ C_{2-7} アルコキシカルボニル）オキシメチル
- 25 基、1-〔（ C_{2-7} アルコキシカルボニル）オキシ〕エチル基、（ C_{3-7} シクロア

- ルキル) オキシカルボニルオキシメチル基、1-[(C₃₋₇シクロアルキル) オキシカルボニルオキシ] エチル基等を挙げることができる。C₂₋₇アシル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等の炭素数2~7の直鎖状または枝分かれ状のアシル基をいい、C₁₋₆アルコキシ(C₂₋₇アシル)基とは、前記C₁₋₆アルコキシ基で置換された上記C₂₋₇アシル基をいい、C₂₋₇アルコキシカルボニル(C₂₋₇アシル)基とは、前記C₂₋₇アルコキシカルボニル基で置換された上記C₂₋₇アシル基をいい、C₁₋₆アルコキシ(C₂₋₇アルコキシカルボニル)基とは、前記C₁₋₆アルコキシ基で置換された前記C₂₋₇アルコキシカルボニル基をいい、
- 10 (C₂₋₇アシルオキシ)メチル基とは、上記C₂₋₇アシル基でO-置換されたヒドロキシメチル基をいい、1-(C₂₋₇アシルオキシ)エチル基とは、上記C₂₋₇アシル基でO-置換された1-ヒドロキシエチル基をいい、(C₂₋₇アルコキシカルボニル)オキシメチル基とは、前記C₂₋₇アルコキシカルボニル基でO-置換されたヒドロキシメチル基をいい、1-[(C₂₋₇アルコキシカルボニル)オキシ]エチル基とは、前記C₂₋₇アルコキシカルボニル基でO-置換された1-ヒドロキシエチル基をいう。また、(C₃₋₇シクロアルキル)オキシカルボニル基とは、前記C₃₋₇シクロアルキル基を有する環状アルコキシカルボニル基をいい、(C₃₋₇シクロアルキル)オキシカルボニルオキシメチル基とは、上記(C₃₋₇シクロアルキル)オキシカルボニル基でO-置換されたヒドロキシメチル基をいい、1-[(C₃₋₇シクロアルキル)オキシカルボニルオキシ]エチル基とは、上記(C₃₋₇シクロアルキル)オキシカルボニル基でO-置換された1-ヒドロキシエチル基をいう。

- 本発明の前記一般式(I)で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体は、例えば、下記ヒトSGLT1活性阻害作用確認試験において、強力な
- 25 ヒトSGLT1活性阻害作用を示し、またラットを用いた血糖値上昇抑制作用確認試験において優れた血糖値の上昇抑制作用を発揮した。このように、本発明の前記一般式(I)で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体は、

小腸において優れたヒトSGLT1活性阻害作用を発現し、血糖値の上昇を顕著に抑制することができる。それ故、本発明の前記一般式(I)で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体及びそのプロドラッグは、小腸におけるSGLT1活性に関連する、例えば、糖尿病、糖尿病性合併症(例えば、網膜症、神経障害、腎症、潰瘍、大血管症)、肥満症、高インスリン血症、糖代謝異常、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うつ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風等の高血糖症に起因する疾患の予防または治療薬として極めて有用である。

- また、本発明の化合物は、SGLT1活性阻害薬以外の少なくとも1種の薬
- 10 剤と適宜組み合わせることもできる。本発明の化合物と組み合わせる使用できる薬剤としては、例えば、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類似体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペ
- 15 チダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール(D-chiroinositol)、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカ
- 20 ゴン様ペプチド-1類似体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類似体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物(advanced glycation endproducts)生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪氨酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質
- 25 過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクド-アシッド-ジペプチダーゼ(N-acetylated- α -linked-acid-dipeptidase)阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子(PD

- GF)、血小板由来成長因子(PDGF)類縁体(例えば、PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB)、上皮増殖因子(EGF)、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EG
- 5 B-761、ピモクロモル(bimocromol)、スロデキシド(sulodexide)、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポ
- 10 キシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、
- 15 エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬、尿アルカリ化薬等を挙げることができる。

- 本発明の化合物と上記の薬剤を1種類又はそれ以上組合わせて使用する場合、
- 20 本発明は、単一の製剤としての同時投与、別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による同時投与、及び別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による間隔をずらした投与のいずれの投与形態を含み、本発明の化合物と上記の薬剤を組合わせてなる医薬とは、上記の如く単一製剤としての投与形態や別個の製剤を組み合わせた投与形態を含む。

- 25 本発明の化合物は、1種類又はそれ以上の上記薬剤と適宜組合わせて使用することにより、上記疾患の予防又は治療上相加効果以上の有利な効果を得ることができる。または、同様に、単独に使用する場合に比較してその使用量を減

少させたり、或いは併用するSGLT1活性阻害薬以外の薬剤の副作用を回避又は軽減させることができる。

組合わせて使用される薬剤の具体的な化合物や処置すべき好適な疾患について下記の通り例示するが、本発明の内容はこれらに限定されるものではなく、

- 5 具体的な化合物においてはそのフリー体、及びその又は他の薬理学的に許容される塩を含む。

インスリン感受性増強薬としては、トログリタゾン、塩酸ピオグリタゾン、マレイン酸ロシグリタゾン、ダルグリタゾンナトリウム、GI-262570、イサグリタゾン (isagliptazone)、LG-100641、NC-2
10 100、T-174、DRF-2189、CLX-0921、CS-011、GW-1929、シグリタゾン、エングリタゾンナトリウム、NIP-221等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 γ アゴニスト、GW-9578、BM-170744等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 α アゴニスト、GW-409544、KRP-297、NN-622、CLX-0940、LR
15 -90、SB-219994、DRF-4158、DRF-MDX8等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 α/γ アゴニスト、ALRT-268、AGN-4204、MX-6054、AGN-194204、LG-100754、ベキサロテン (bexarotene) 等のレチノイドX受容体アゴニスト、及びレグリキサン、ONO-5816、MBX-102、CRE-1625、
20 FK-614、CLX-0901、CRE-1633、NN-2344、BM-13125、BM-501050、HQL-975、CLX-0900、MBX-668、MBX-675、S-15261、GW-544、AZ-242、LY-510929、AR-H049020、GW-501516等のその他のインスリン感受性増強薬が挙げられる。インスリン感受性増強薬は、特
25 には糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、糖代謝異常、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また抹消におけるインスリン刺激伝

達機構の異常を改善することにより、血中グルコースの組織への取り込みを亢進し血糖値を低下させることから、糖尿病、高インスリン血症、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

- 糖吸収阻害薬としては、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、CK
5 D-711、エミグリテート、MDL-25, 637、カミグリボース、MDL-73, 945等の α -グルコシダーゼ阻害薬、AZM-127等の α -アミラーゼ阻害薬等のSGLT1活性阻害薬以外の化合物が挙げられる。糖吸収阻害剤は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、糖代謝異常の処置に好ましく、また食物中に含まれる炭水化物の消化管における酵
10 素消化を阻害し、体内へのグルコースの吸収を遅延または阻害することから、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

- ビグアナイド薬としては、フェンホルミン、塩酸ブホルミン、塩酸メトホルミン等が挙げられる。ビグアナイド剤は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、高インスリン血症、糖代謝異常の処置に好ましく、また肝臓における糖新生抑制
15 作用や組織での嫌氣的解糖促進作用あるいは抹消におけるインスリン抵抗性改善作用などにより、血糖値を低下させることから、糖尿病、高インスリン血症、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

- インスリン分泌促進薬としては、トルブタミド、クロルプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリブリド(グリベンクラミド)、
20 グリクラジド、1-ブチル-3-メタニルウレア、カルブタミド、グリボルヌリド、グリビジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブチアゾール、グリブゾール、グリヘキサミド、グリミジンナトリウム、グリピナミド、フェンブタミド、トルシクラミド、グリメピリド、ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物、レバグリニド等が挙げられる。インスリン分泌促進薬は、特に
25 糖尿病、糖尿病性合併症、糖代謝異常の処置に好ましく、また膵臓 β 細胞に作用しインスリン分泌を増加させることにより血糖値を低下させることから、糖尿病、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

- SGLT2活性阻害薬としては、T-1095を始め、特開平10-237089号公報、特開2001-288178号公報、WO01/16147公報、WO01/27128公報、WO01/68660公報、WO01/74834公報、WO01/74835公報、WO02/28872公報等記載の
- 5 化合物等が挙げられる。SGLT2活性阻害薬は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、糖代謝異常の処置に好ましく、また腎臓の尿細管におけるグルコースの再吸収を抑制することにより血糖値を低下させることから、糖尿病、肥満症、高インスリン血症、糖代謝異常の処置に更に好ましい。
- 10 インスリン又はインスリン類似体としては、ヒトインスリン、動物由来のインスリン、ヒト又は動物由来のインスリン類似体が挙げられる。これらの薬剤は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、糖代謝異常の処置に好ましく、糖尿病、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

- グルカゴン受容体アンタゴニストとしては、BAY-27-9955、NN
- 15 C-92-1687等が挙げられ、インスリン受容体キナーゼ刺激薬としては、TER-17411、L-783281、KRX-613等が挙げられ、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬としては、UCL-1397等が挙げられ、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬としては、NVP-DPP728A、TSL-225、P-32/98等が挙げられ、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬としては、PTP-112、OC-86839、PNU-177496等が挙げられ、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬としては、NN-4201、CP-368296等が挙げられ、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬としては、R-132917等が挙げられ、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬としては、AZD-7545等が挙げられ、肝糖新生阻害薬とし
- 20 ては、FR-225659等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1類似体としては、エキセンジン-4 (exendin-4)、CJC-1131等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1アゴニストとしては、AZM-134、LY

- ー315902が挙げられ、アミリン、アミリン類縁体またはアミリンアゴニストとしては、酢酸プラムリンチド等が挙げられる。これらの薬剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬及びグルカゴン様ペプチド-1は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、高インスリン血症、糖代謝異常の処置に好ましく、糖尿病、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

- アルドース還元酵素阻害薬としては、ガモレン酸アスコルビル、トルレスタット、エパルレスタット、ADN-138、BAL-ARI8、ZD-5522、ADN-311、GP-1447、IDD-598、フィダレスタット、ソルビニール、ボナルレスタット (ponalrestat)、リサレスタット (risarestat)、ゼナレスタット (zenarestat)、ミナルレスタット (minalrestat)、メトソルビニール、AL-1567、イミレスタット (imirestat)、M-16209、TAT、AD-5467、ゾボルレスタット、AS-3201、NZ-314、SG-210、JTT-811、リンドルレスタット (lindolrestat) が挙げられる。アルドース還元酵素阻害薬は、糖尿病性合併症組織において認められる持続的高血糖状態におけるポリオール代謝経路の亢進により過剰に蓄積される細胞内ソルビトールをアルドース還元酵素を阻害することにより低下させることから、特に糖尿病性合併症の処理に好ましい。

- 20 終末糖化産物生成阻害薬としては、ピリドキサミン、OPB-9195、ALT-946、ALT-711、塩酸ピマゲジン等が挙げられる。終末糖化産物生成阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により亢進される終末糖化産物生成を阻害することにより細胞障害を軽減させるため、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

- 25 プロテインキナーゼC阻害薬としては、LY-333531、ミドスタウリン等が挙げられる。プロテインキナーゼC阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により認められるプロテインキナーゼC活性の亢進を抑制するため、

特には糖尿病性合併症の処置に好ましい。

γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、ナトリウムチャンネルアンタゴニストとしては、塩酸メキシレチン、オクスカルバゼピン等が挙げられ、転写因子NF- κ B阻害薬としては、デクスリボタム (dexlipotam) 等が挙げられ、脂質過酸化酵素阻害薬としては、メシル酸チラザド等が挙げられ、N-アセチル化- α -リンクトーアシッド-ジペプチダーゼ阻害薬としては、GPI-5693等が挙げられ、カルニチン誘導体としては、カルニチン、塩酸レバセカルニン、塩化レボカルニチン、レボカルニチン、ST-261等が挙げられる。これらの薬剤、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド及びY-128は、特には糖尿病性合併症の処置に好ましい。

ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬としては、セリバスタチンナトリウム、プラバスタチンナトリウム、ロバスタチン (lovastatin)、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、SC-45355、SQ-33600、CP-83101、BB-476、L-669262、S-2468、DMP-565、U-20685、BAY-x-2678、BAY-10-2987、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム、コレストロン (colestolone)、ダルバスタチン (dalvastatin)、アシテメート、メバスタチン、クリルバスタチン (crilvastatin)、BMS-180431、BMY-21950、グレンバスタチン、カルバスタチン、BMY-22089、ベルバスタチン (bervastatin) 等が挙げられる。ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、またヒドロキシメチルグルタリルコエンザイ

ムA還元酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

- フィブラート系化合物としては、ベザフィブラート、ベクロプラート、ビニ
5 フィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、
クロフィブラートアルミニウム、クロフィブリン酸、エトフィブラート、フェ
ノフィブラート、ゲムフィプロジル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、
ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラート、AHL-157等
が挙げられる。フィブラート系化合物は、特に高インスリン血症、高脂質血
10 症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテロ
ーム性動脈硬化症の処置に好ましく、また肝臓におけるリポ蛋白質リパーゼの活
性化や脂肪酸酸化亢進により血中トリグリセリドを低下させることから、高脂
質血症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好まし
い。
- 15 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、BRL-28410、SR
-58611A、ICI-198157、ZD-2079、BMS-1944
49、BRL-37344、CP-331679、CP-114271、L-
750355、BMS-187413、SR-59062A、BMS-210
285、LY-377604、SWR-0342SA、AZ-40140、S
20 B-226552、D-7114、BRL-35135、FR-149175、
BRL-26830A、CL-316243、AJ-9677、GW-427
353、N-5984、GW-2696等が挙げられる。 β_3 -アドレナリン
受容体アゴニストは、特に肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレ
ステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、ま
25 た脂肪における β_3 -アドレナリン受容体を刺激し脂肪酸酸化の亢進によりエ
ネルギーを消費させることから、肥満症、高インスリン血症の処置に更に好ま
しい。

アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬としては、
NTE-122、MCC-147、PD-132301-2、DUP-129、
U-73482、U-76807、RP-70676、P-06139、CP
-113818、RP-73163、FR-129169、FY-038、E
5 AB-309、KY-455、LS-3115、FR-145237、T-2
591、J-104127、R-755、FCE-28654、YIC-C8
-434、アバシミブ(avasimibe)、CI-976、RP-6447
7、F-1394、エルダシミブ(eldacimibe)、CS-505、C
L-283546、YM-17E、レシミビデ(lecimibide)、44
10 7C88、YM-750、E-5324、KW-3033、HL-004、エ
フルシミブ(eflucimibe)等が挙げられる。アシルコエンザイムA：
コレステロールアシル基転移酵素阻害薬は、特に高脂質血症、高コレステ
ロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、またアシ
ルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素を阻害することにより血
15 中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、高コレステロール血症
の処置に更に好ましい。

甲状腺ホルモン受容体アゴニストとしては、リオチロニンナトリウム、レボ
チロキシナトリウム、KB-2611等が挙げられ、コレステロール吸収阻
害薬としては、エゼチミブ、SCH-48461等が挙げられ、リパーゼ阻害
20 薬としては、オルリスタット、ATL-962、AZM-131、RED-1
03004等が挙げられ、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬
としては、エトモキシル等が挙げられ、スクアレン合成酵素阻害薬としては、
SDZ-268-198、BMS-188494、A-87049、RPR-
101821、ZD-9720、RPR-107393、ER-27856等
25 が挙げられ、ニコチン酸誘導体としては、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニ
コモール、ニセリトロール、アシピモクス、ニコランジル等が挙げられ、胆汁
酸吸着薬としては、コレステラミン、コレステラン、塩酸コレセベラム、GT

- ー102-279等が挙げられ、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬としては、264W94、S-8921、SD-5613等が挙げられ、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬としては、PNU-107368E、SC-795、JTT-705、CP-529414等が挙げられる。これら
- 5 の薬剤、プロブコール、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬及び低比重リポ蛋白受容体増強薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましい。
- 食欲抑制薬としては、モノアミン再吸収阻害薬、セロトニン再吸収阻害薬、
- 10 セロトニン放出刺激薬、セロトニンアゴニスト（特に5HT_{2C}-アゴニスト）、ノルアドレナリン再吸収阻害薬、ノルアドレナリン放出刺激薬、 α_1 -アドレナリン受容体アゴニスト、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、ドーパミンアゴニスト、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、H₃-ヒスタミンアンタゴニスト、L-ヒスチジン、レプチン、
- 15 レプチン類縁体、レプチン受容体アゴニスト、メラノコルチン受容体アゴニスト（特にMC3-Rアゴニスト、MC4-Rアゴニスト）、 α -メラニン細胞刺激ホルモン、コカイン-アンドアンフェタミン-レギュレートドトランスクリプト、マホガニータンパク、エンテロスタチンアゴニスト、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、ボンベシン、コレシストキニンアゴニスト（特
- 20 にCCK-Aアゴニスト）、コルチコトロピン放出ホルモン、コルチコトロピン放出ホルモン類縁体、コルチコトロピン放出ホルモンアゴニスト、ウロコルチン、ソマトスタチン、ソマトスタチン類縁体、ソマトスタチン受容体アゴニスト、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチド、脳由来神経成長因子、シリアリーニュートロピックファクター、サイロトロピン放出ホルモン、ニュー
- 25 ロテンシン、ソーバジン、ニューロペプチドYアンタゴニスト、オピオイドペプチドアンタゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、メラニン-コンセントレイティングホルモン受容体アンタゴニスト、アグーチ関連蛋白阻害薬、オレキシ

ン受容体アンタゴニスト等が挙げられる。具体的には、モノアミン再吸収阻害薬としては、マジンドール等が挙げられ、セロトニン再吸収阻害薬としては、塩酸デクスフェンフルアミン、フェンフルアミン、塩酸シブトラミン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸セルトラリン等が挙げられ、セロトニンアゴニスト

5 としては、イノトリプタン、(+)ノルフェンフルアミン等が挙げられ、ノルアドレナリン再吸収阻害薬としては、プロピオン、GW-320659等が挙げられ、ノルアドレナリン放出刺激薬としては、ロリプラム、YM-992等

10 が挙げられ、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、フェンテルミン、ベンズフェタミン、メタアンフェタミン、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、ジエチルプロピオン、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等が挙げられ、ドーパミンア

15 が挙げられ、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、 H_3 -ヒスタミンアンタゴニストとしてはGT-2394等が挙げられ、レプチン、レプチン類縁体またはレプチン受容体アゴニストとしては、LY-355101等が挙げられ、コレシストキニンアゴニスト（特にCCK-Aアゴニスト）としては、SR-146131、SSR-125180、BP-3.200、A-71623、FPL-15849、GI-248573、

20 GW-7178、GI-181771、GW-7854、A-71378等が挙げられ、ニューロペプチドYアンタゴニストとしては、SR-120819-A、PD-160170、NGD-95-1、BIBP-3226、1229-U-91、CGP-71683、BIBO-3304、CP-671906-01、J-115814等が挙げられる。食欲抑制薬は、特に糖尿病、

25 糖尿病性合併症、肥満症、糖代謝異常、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うつ病、心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風の処置に好ましく、また中枢の食欲調

節系における脳内モノアミンや生理活性ペプチドの作用を促進あるいは阻害することによって食欲を抑制し、摂取エネルギーを減少させることから、肥満症の処置に更に好ましい。

- アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、カプトプリル、マレイン酸エナ
5 ラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリル、ラミプリル、リシノプリル、塩酸
イミダプリル、塩酸ベナゼプリル、セロナプリル水合物、シラザプリル、フ
ォシノプリルナトリウム、ペリンドプリルエルブミン、モベルチプリルカルシ
ウム、塩酸キナプリル、塩酸スピラプリル、塩酸テモカプリル、トランドラプ
10 リル、ゾフェノプリルカルシウム、塩酸モエキシプリル (moexipril)、
レンチアプリル等が挙げられる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、特に
は糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

- 中性エンドペプチダーゼ阻害薬としては、オマバトリラート、MDL-10
0240、ファシドトリル (fasidotril)、サムバトリラート、GW
-660511X、ミキサンプリル (mixanpril)、SA-7060、
15 E-4030、SLV-306、エカドトリル等が挙げられる。中性エンドペ
プチダーゼ阻害薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

- アンジオテンシンⅠⅠ受容体拮抗薬としては、カンデサルタンシレキセチル、
カンデサルタンシレキセチル/ヒドロクロチアジド、ロサルタンカリウム、
メシル酸エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、
20 EXP-3174、L-158809、EXP-3312、オルメサルタン、
タソサルタン、KT-3-671、GA-0113、RU-64276、EM
D-90423、BR-9701等が挙げられる。アンジオテンシンⅠⅠ受容
体拮抗薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

- エンドセリン変換酵素阻害薬としては、CGS-31447、CGS-35
25 066、SM-19712等が挙げられ、エンドセリン受容体アンタゴニスト
としては、L-749805、TBC-3214、BMS-182874、B
Q-610、TA-0201、SB-215355、PD-180988、シ

タクセンタンナトリウム (sitaxsentan)、BMS-193884、
ダルセンタン (darusentan)、TBC-3711、ボセンタン、テゾ
センタンナトリウム (tezosentan)、J-104132、YM-59
8、S-0139、SB-234551、RPR-118031A、ATZ-
5 1993、RO-61-1790、ABT-546、エンラセンタン、BMS
-207940等が挙げられる。これらの薬剤は、特に糖尿病性合併症、高
血圧の処置に好ましく、高血圧の処置に更に好ましい。

利尿薬としては、クロルタリドン、メトラゾン、シクロペンチアジド、トリ
クロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチル
10 ヒドロクロロチアジド、ベンフルチジド、メチクロチアジド、インダパミド、
トリパミド、メフルシド、アゾセミド、エタクリン酸、トラセミド、ピレタニ
ド、フロセミド、ブメタニド、メチクラム、カンレノ酸カリウム、スピロノラ
クトン、トリアムテレン、アミノフィリン、塩酸シクレタニン、LLU- α 、
PNU-80873A、イソソルビド、D-マンニトール、D-ソルビトール、
15 フルクトース、グリセリン、アセトゾラミド、メタゾラミド、FR-1795
44、OPC-31260、リキシバプタン (lixivaptan)、塩酸コ
ニバプタンが挙げられる。利尿薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧、うっ血
性心不全、浮腫の処置に好ましく、また尿排泄量を増加させることにより血圧
を低下させたり、浮腫を改善するため、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置
20 に更に好ましい。

カルシウム拮抗薬としては、アラニジピン、塩酸エホニジピン、塩酸ニカル
ジピン、塩酸バルニジピン、塩酸ベニジピン、塩酸マニジピン、シルニジピン、
ニソルジピン、ニトレンジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、フェロジピン、
ベシル酸アムロジピン、プラニジピン、塩酸レルカニジピン、イスラジピン、
25 エルゴジピン、アゼルニジピン、ラシジピン、塩酸パタニジピン、レミルジピ
ン、塩酸ジルチアゼム、マレイン酸クレンチアゼム、塩酸ベラパミール、S-
ベラパミール、塩酸ファスジル、塩酸ベプリジル、塩酸ガロバミル等が挙げら

れ、血管拡張性降圧薬としては、インダパミド、塩酸トドララジン、塩酸ヒド
ララジン、カドララジン、ブドララジン等が挙げられ、交感神経遮断薬として
は、塩酸アモスラロール、塩酸テラゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸ブラゾシン、
メシル酸ドキサゾシン、塩酸プロプラノロール、アテノロール、酒石酸メトブ
5 ロロール、カルベジロール、ニブラジロール、塩酸セリプロロール、ネビボロ
ール、塩酸ベタキソロール、ピンドロール、塩酸タータトロール、塩酸ベバン
トロール、マレイン酸チモロール、塩酸カルテオロール、フマル酸ビソプロロ
ール、マロン酸ボピンドロール、ニブラジロール、硫酸ベンブトロール、塩酸
アセプトロール、塩酸チリソロール、ナドロール、ウラビジル、インドラミン
10 等が挙げられ、中枢性降圧薬としては、レセルピン等が挙げられ、 α_2 -アド
レナリン受容体アゴニストとしては、塩酸クロニジン、メチル多巴、CHF-
1035、酢酸グアナベンズ、塩酸guanfacin、モクソニジン (moxonidine)、
ロフェキシジン (lofexidine)、塩酸タリベキソール等が挙げられる。これらの薬剤は、特に高血圧の処置に好ましい。

15 抗血小板薬としては、塩酸チクロピジン、ジピリダモール、シロスタゾール、
イコサペント酸エチル、塩酸サルボグレラート、塩酸ジラゼブ、トラビジル、
ベラプロストナトリウム、アスピリン等が挙げられる。抗血小板薬は、特に
アテローム性動脈硬化症、うっ血性心不全の処置に好ましい。

尿酸生成阻害薬としては、アロプリノール、オキシプリノール等が挙げられ、
20 尿酸排泄促進薬としては、ベンズプロマロン、プロベネシド等が挙げられ、尿
アルカリ化薬としては、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸ナ
トリウム等が挙げられる。これらの薬剤は、特に高尿酸血症、痛風の処置に
好ましい。

例えば、SGLT1 活性阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合、糖尿
25 病の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド
薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリ
ン類似体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激

- 薬、トリペプチジルペプチダーゼ I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、
- 5 薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組合わせるのが好ましく、インスリン感受性増強薬、ビッグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、
- 10 SGLT 2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、
- 15 グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体およびアミリンアゴニストからなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組合わせるのが更に好ましく、インスリン感受性増強薬、ビッグ
- 20 アナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT 2 活性阻害薬およびインスリン又はインスリン類縁体からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組合わせるのが最も好ましい。同様に、糖尿病性合併症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT 2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体
- 25 アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース

- ー6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼー3阻害薬、グルカゴン様ペプチドー1、グルカゴン様ペプチドー1類縁体、グルカゴン様ペプチドー1アゴニスト、アミリン、
- 5 アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来
- 10 成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンI受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニストおよび利尿薬からなる群より選
- 15 択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが好ましく、アルドース還元酵素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬およびアンジオテンシンI受容体拮抗薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが更に好ましい。また、肥満症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促
- 20 進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースービスホスファターゼ阻害
- 25 薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼー3阻害薬、グルカゴン様ペプチドー1、グルカゴン様ペプチドー1類縁体、グルカゴン様ペプチドー1アゴニスト、ア

ミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが好ましく、SGLT2活性阻害薬、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが更に好ましい。

- 本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、用法に応じ種々の剤型のものが使用される。このような剤型としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、坐剤、貼付剤などを挙げることができ、経口または非経口的に投与される。
- これらの医薬組成物は、その剤型に応じ調剤学上使用される手法により適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などの医薬品添加物と適宜混合または希釈・溶解し、常法に従い調剤することにより製造することができる。また、SGLT1活性阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合、それぞれの活性成分を同時に或いは別個に上記同様に製剤化することにより製造することができる。

- 本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、その有効成分である前記一般式(I)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの投与量は患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定されるが、経口投与の場合成人1日当たり概ね0.1~1000mgの範囲で、非経口投与の場合は、成人1日当たり概ね0.01~3000mgの範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。また、SGLT1活性阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合、本発明の化合物の投与量は、SGLT1活性阻害薬以外の薬剤の投与量に応じて減量することができる。

本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳細に説明する

が、本発明はその内容に限定されるものではない。

参考例 1

(2-ベンジルオキシフェニル) メタノール

- 5 2-ヒドロキシベンズアルデヒド (19.3 g) とベンジルプロミド (25.9 g) を *N*, *N*-ジメチルホルムアミド (50 mL) に溶かし、0℃にて炭酸セシウム (59.0 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減
- 10 圧下留去することにより、2-ベンジルオキシベンズアルデヒドを得た。これをメタノール (100 mL) に溶かし、0℃にて水素化ホウ素ナトリウム (5.73 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に水を加え、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、
- 15 溶媒を減圧下留去することにより、標記化合物 (32.4 g) を得た。
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:
- 2.28 (1H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.74 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 5.13 (2H, s), 6.93-7.00 (2H, m), 7.23-7.45 (7H, m)

20 参考例 2

{2-(2-メチルベンジルオキシ) フェニル} メタノール

ベンジルプロミドの代わりに、2-メチルベンジルプロミドを用いて、参考例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 25 2.24 (1H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.38 (3H, s), 4.71 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 5.09 (2H, s), 6.94-7.02 (2H, m), 7.20-7.34 (5H, m), 7.37-7.42 (1H, m)

参考例 3

〔2- (2, 5-ジメチルベンジルオキシ) フェニル〕 メタノール

ベンジルブロミドの代わりに、メシル酸 2, 5-ジメチルベンジルを用いて、
参考例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :
2.26 (1H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.33 (6H, s), 4.71 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 5.05 (2H, s),
6.94-7.20 (5H, m), 7.23-7.34 (2H, m)

参考例 4

- 10 〔2- (テトラヒドロピラン-4-イルオキシ) フェニル〕 メタノール

ベンジルブロミドの代わりに、メシル酸 4-テトラヒドロピランイルを用いて、
参考例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :
1.78-1.86 (2H, m), 2.03-2.10 (2H, m), 2.27 (1H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.58-3.65 (2H,
15 m), 3.94-4.01 (2H, m), 4.55-4.63 (1H, m), 4.72 (2H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 6.86-
6.97 (2H, m), 7.23-7.33 (2H, m)

参考例 5

〔2- (3-メトキシベンジルオキシ) フェニル〕 メタノール

- 20 ベンジルブロミドの代わりに、メシル酸 3-メトキシベンジルを用いて、参
考例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :
2.29 (1H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.86 (3H, s), 4.75 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 5.10 (2H, s),
6.84-6.88 (1H, m), 6.92-7.02 (4H, m), 7.23-7.32 (3H, m)

25

参考例 6

〔2- (3-メチルベンジルオキシ) フェニル〕 メタノール

ベンジルブロミドの代わりに、メシル酸 3-メチルベンジルを用いて、参考例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.32 (1H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.38 (3H, s), 4.74 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 5.09 (2H, s),
5 6.93-6.99 (2H, m), 7.13-7.33 (6H, m)

参考例 7

(2-フェノキシフェニル) メタノール

水素化アルミニウムリチウム (172mg) のテトラヒドロフラン (10m
10 L) 懸濁液に 2-フェノキシ安息香酸 (324mg) を少しずつ加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に水 (1mL) を少しずつ加え、30 分間攪拌した。反応混合物を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより、標記化合物 (256mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

15 2.00 (1H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.75 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 6.85-6.89 (1H, m), 6.96-7.02 (2H, m), 7.07-7.16 (2H, m), 7.23-7.27 (1H, m), 7.31-7.36 (2H, m), 7.44-7.47 (1H, m)

参考例 8

20 (2-フェノキシメチルフェニル) メタノール

2-フェノキシ安息香酸の代わりに、2-フェノキシメチル安息香酸を用いて、参考例 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.16 (1H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.76 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 5.16 (2H, s), 6.97-7.03 (3H,
25 m), 7.27-7.48 (6H, m)

参考例 9

〔2-（4-クロロベンジルオキシ）フェニル〕メタノール

ベンジルブロミドの代わりに、4-クロロベンジルブロミドを用いて、参考例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm:

- 5 2.17 (1H, t, J=6.5Hz), 4.74 (2H, d, J=6.5Hz), 5.09 (2H, s), 6.88-7.00 (2H, m), 7.23-7.38 (6H, m)

参考例10

〔2-（3-クロロベンジルオキシ）フェニル〕メタノール

- 10 ベンジルブロミドの代わりに、3-クロロベンジルブロミドを用いて、参考例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm:

- 15 2.16 (1H, br-s), 4.76 (2H, br-s), 5.10 (2H, s), 6.88-6.93 (1H, m), 6.96-7.02 (1H, m), 7.23-7.37 (5H, m), 7.41-7.42 (1H, m)

参考例11

〔2-（2-クロロベンジルオキシ）フェニル〕メタノール

ベンジルブロミドの代わりに、2-クロロベンジルブロミドを用いて、参考例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm:

2.25 (1H, t, J=6.2Hz), 4.76 (2H, d, J=6.2Hz), 5.22 (2H, s), 6.93-7.02 (2H, m), 7.26-7.35 (4H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.50-7.53 (1H, m)

参考例12

- 25 (2-メトキシメトキシフェニル)メタノール

ベンジルブロミドの代わりに、クロロメチルメチルエーテルを用いて、参考例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.27 (1H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.50 (3H, s), 4.71 (2H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 5.24 (2H, s),
6.99-7.03 (1H, m), 7.08-7.12 (1H, m), 7.23-7.33 (2H, m)

5 参考例 13

酢酸 m -トリル

3-メチルフェノール (500mg) の塩化メチレン (10mL) 溶液に無水酢酸 (519mg) とピリジン (439mg) を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物を1mol/L塩酸中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。

- 10 有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/8) で精製し、標記化合物 (583mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 15 2.29 (3H, s), 2.35 (3H, s), 6.85-6.95 (2H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m)

参考例 14

酢酸3-ブロモメチルフェニル

- 20 酢酸 m -トリル (583mg)、 N -ブロモコハク酸イミド (691mg) 及び α , α' -アソピス (イソブチロニトリル) (13mg) の四塩化炭素 (10mL) 懸濁液を1時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、不溶物を濾去し、濾液を濃縮することにより標記化合物 (893mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 25 2.30 (3H, s), 4.47 (2H, s), 7.00-7.10 (1H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.20-7.40 (2H, m)

参考例 15

4-メチル-3-オキソチオ吉草酸O-ベンジル

- ジチオ炭酸=O-ベンジルエステル=S-メチルエステル (6.90 g) と
 3-メチルブタン-2-オン (3.00 g) のトルエン (20 mL) 溶液をナ
 5 トリウムアミド (2.71 g) のトルエン (60 mL) 懸濁液に0℃で5分間
 かけて滴下し、室温に昇温させて2時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、1
 mol/L塩酸にて酸性とし、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗し、
 無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカ
 ラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=10/1) で精
 10 製し、標記化合物 (5.90 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.17 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.45 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 5.45 (2H, s), 5.77 (1H, s), 7.30-7.45 (5H, m), 13.77 (1H, s)

15 参考例 16

3-ベンジルオキシ-1-(2-ヒドロキシエチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

- 4-メチル-3-オキソチオ吉草酸O-ベンジル (5.90 g) およびトリ
 エチルアミン (5.05 g) のアセトニトリル (60 mL) 溶液に2-ヒドロ
 20 キシエチルヒドラジン (1.90 g) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混
 合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄
 し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲ
 ルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で
 精製し、標記化合物 (5.90 g) を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.22 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.86 (1H, heptet, $J=6.8\text{Hz}$), 3.78 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$),
 3.90-4.05 (4H, m), 5.14 (2H, s), 5.50 (1H, s), 7.25-7.50 (5H, m)

参考例 17

1- (2-ベンゾイルオキシエチル) - 3-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

- 5 3-ベンジルオキシ-1- (2-ヒドロキシエチル) - 5-イソプロピル-1H-ピラゾール (2.41 g) の塩化メチレン (45 mL) 溶液に、0℃でトリエチルアミン (1.40 g) と塩化ベンゾイル (1.43 g) を加え、30分間撹拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/6
- 10 ~1/1) で精製し、標記化合物 (1.35 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 1.20 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.92 (1H, heptet, $J=6.8\text{Hz}$), 4.28 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$),
4.67 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 5.15 (2H, s), 5.49 (1H, s), 7.20-7.60 (8H,
15 m), 7.90-8.05 (2H, m)

参考例 18

1- (2-ベンゾイルオキシエチル) - 3-ベンジルオキシ-4-ホルミル-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

- 20 1- (2-ベンゾイルオキシエチル) - 3-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (1.35 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 溶液に、80℃でオキシ塩化リン (625 mg) を加え、1時間撹拌した。室温に冷却後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、
- 25 溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/3) で精製し、標記化合物 (1.20 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.34 (6H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 3.28 (1H, heptet, $J=7.1\text{Hz}$), 4.38 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$),
4.70 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 5.26 (2H, s), 7.25-7.65 (8H, m), 7.95-8.05 (2H, m),
9.84 (1H, s)

5

参考例 19

4- (2-ベンジルオキシベンジル) -1- (2-ベンジルオキシエチル) -
3- (β -D-グルコピラノシルオキシ) -5-トリフルオロメチル-1H-
ピラゾール

- 10 4- (2-ベンジルオキシベンジル) -3- (β -D-グルコピラノシルオ
キシ) -5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール (300mg) のN, N-
ジメチルホルムアミド (3mL) 溶液に (2-ブロモエトキシメチル) ベン
ゼン (379mg) と炭酸セシウム (957mg) を加え、80℃で1.5時
間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗
15 し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲ
ルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=20/
1~10/1) で精製し、標記化合物 (154mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

- 3.25-3.40 (4H, m), 3.63 (1H, dd, $J=5.0, 12.0\text{Hz}$), 3.76 (1H, dd, $J=2.3,$
20 12.0Hz), 3.80-3.90 (2H, m), 3.91 (2H, s), 4.31 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 4.48 (2H,
s), 5.13 (2H, s), 5.28 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.70-6.80 (1H, m), 6.86 (1H, d,
 $J=7.3\text{Hz}$), 6.90-7.00 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.20-7.45 (10H, m)

参考例 20

- 25 (2-シクロヘプチルオキシフェニル) メタノール

ベンジルブロミドの代わりに、メシル酸シクロヘプチルを用いて、参考例1
と同様の方法により標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.35-1.90 (10H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.52 (1H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.45-4.55 (1H, m), 4.67 (2H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 6.80-6.95 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m)

5 参考例 2 1

- 4- (2-ベンジルオキシベンジル) - 1- (2-ベンジルオキシエチル) - 5-エチル-3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1 H-ピラゾール
 4- (2-ベンジルオキシベンジル) - 3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5-トリフルオロメチル-1 H-ピラゾールの代わりに、4- (2-
 10 ベンジルオキシベンジル) - 5-エチル-3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1 H-ピラゾールを用いて、参考例 1 9 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

- 0.86 (3H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.47 (2H, q, $J=7.7\text{Hz}$), 3.20-3.45 (4H, m), 3.64 (1H,
 15 dd, $J=5.3, 12.0\text{Hz}$), 3.70-3.85 (5H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 4.35-4.45 (2H, m), 5.00-5.15 (3H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 6.96 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.05-7.50 (12H, m)

参考例 2 2

- 20 (3-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチルフェニル) メタノール
 1, 3-ベンゼンジメタノール (1 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、氷冷水素化ナトリウム (60%, 318 mg) をを加え、30 分間攪拌した。反応混合物に tert-ブチルジメチルシリルクロリド (1.09 g) を加え、室温にて 4 日間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 5/1) で精製し、標記化合物 (528 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

0.10 (6H, s), 0.95 (9H, s), 1.59 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 4.70 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$),
4.75 (2H, s), 7.20-7.40 (4H, m)

5 参考例 23

3-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチルベンジルブロミド

(3-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチルフェニル) メタノール
(528mg) および四臭化炭素 (694mg) の塩化メチレン (10mL)
溶液に室温にてトリフェニルホスフィン (549mg) を加え、2時間撹拌し

- 10 た。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン
/酢酸エチル=5/1) で精製し、標記化合物 (660mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

0.10 (6H, s), 0.95 (9H, s), 4.50 (2H, s), 4.73 (2H, s), 7.20-7.40 (4H, m)

15 実施例 1

4-(2-ベンジルオキシベンジル) -5-tert-ブチル-1, 2-ジヒ
ドロピラゾール-3-オン

(2-ベンジルオキシフェニル) メタノール (214mg) 及びトリエチル
アミン (140 μL) のテトラヒドロフラン (1mL) 溶液に、0℃にてメタ
20 ンスルホンクロリド (115 μL) を加え、室温にて1時間撹拌し、不溶物
を濾去した。得られたメシル酸 (2-ベンジルオキシフェニル) メチルのテト
ラヒドロフラン溶液を、水酸化ナトリウム (60%, 40mg) 及び4, 4-
ジメチル-3-オキソ吉草酸メチルの1, 2-ジメトキシエタン (2mL) 懸
濁液に加え、80℃にて一晩撹拌した。反応混合物に0.5mol/L塩酸を
25 加え、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥
後、溶媒を減圧下留去した。残渣のトルエン (2mL) 溶液にヒドラジン-水
和物 (0.146mL) を加え、110℃にて一晩撹拌した。反応混合物に水

を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1～メタノール）で精製して標記化合物（20mg）を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.24 (9H, s), 3.92 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.83-6.93 (2H, m), 6.99-7.03 (1H, m), 7.12-7.17 (1H, m), 7.32-7.35 (1H, m), 7.37-7.42 (2H, m), 7.46-7.49 (2H, m)

10 実施例 2

4-(2-ベンジルオキシベンジル)-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

4-(2-ベンジルオキシベンジル)-5-イソプロピル-1, 2-ジヒドロピラゾール-3-オン(114mg)、アセトプロモ- α -D-グルコース(173mg) のアセトニトリル(2mL)懸濁液に炭酸銀(127mg)を加え、反応容器を遮光し室温で3日間攪拌した。反応混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝1／1）で精製し、5-イソプロピル-4-(2-ベンジルオキシベンジル)-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールを得た。5-イソプロピル-4-(2-ベンジルオキシベンジル)-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールのテトラヒドロフラン(1mL)とメタノール(0.5mL)との混合溶液にナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液、50 μ L)を加え、室温で1晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン／メタノール＝10／1～5／1）で精製し、標記化合物(22mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.04-1.07 (6H, m), 2.81-2.90 (1H, m), 3.30-3.40 (4H, m), 3.62-3.67 (1H, m),
 3.77-3.83 (3H, m), 5.04-5.08 (1H, m), 5.13 (2H, s), 6.77-6.84 (1H, m),
 6.93-6.97 (1H, m), 7.03-7.13 (2H, m), 7.27-7.46 (5H, m)

5 実施例 3

4- (2-ベンジルオキシベンジル) - 3- (β-D-グルコピラノシルオキシ)
 シ) - 5-ペンタフルオロエチル-1H-ピラゾール

- 4- (2-ベンジルオキシベンジル) - 5-ペンタフルオロエチル-1, 2-ジヒドロピラゾール-3-オン (5.5 mg) とアセトプロモ-α-D-グルコース (6.3 mg) のアセトニトリル (2 mL) 溶液に炭酸カリウム (2.3 mg) を加え、室温で3日間攪拌した。反応混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/1~酢酸エチル) で精製し、4- (2-ベンジルオキシベンジル) - 5-ペンタフルオロエチル-3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1H-ピラゾールを得た。4- (2-ベンジルオキシベンジル) - 5-ペンタフルオロエチル-3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1H-ピラゾールのテトラヒドロフラン (1 mL) とメタノール (0.5 mL) との混合溶液にナトリウムメトキシド (2.8%メタノール溶液、50 μL) を加え、室温で一晩攪拌した。
- 20 反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=10/1~5/1) で精製し、標記化合物 (3.3 mg) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

- 3.30-3.40 (4H, m), 3.64-3.68 (1H, m), 3.78-3.83 (1H, m), 3.87-3.97 (2H, m),
 25 5.13 (2H, s), 5.18-5.32 (1H, m), 6.77-6.88 (2H, m), 6.93-6.96 (1H, m),
 7.08-7.12 (1H, m), 7.25-7.45 (5H, m)

実施例 4

3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-[2-(2-メチルベンジルオキシ)ベンジル]-1H-ピラゾール

- 5-イソプロピル-4-[2-(2-メチルベンジルオキシ)ベンジル]-
 5 1, 2-ジヒドロピラゾール-3-オン (6.8 mg)、アセトブromo- α -D-
 グルコース (9.2 mg) 及びベンジルトリ (n-ブチル) アンモニウムクロリ
 ド (6.3 mg) の塩化メチレン (2 mL) 溶液に炭酸カリウム (1.40 mg)
 の水 (0.5 mL) 溶液を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を塩化メチ
 レンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去
 10 することにより、5-イソプロピル-4-[2-(2-メチルベンジルオキシ)
 ベンジル]-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコ
 ピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールを含む残渣を得た。残渣のテトラヒド
 ロフラン (1 mL) とメタノール (0.5 mL) との混合溶液にナトリウムメ
 トキシド (2.8%メタノール溶液、0.187 mL) を加え、室温で1時間攪
 15 拌した。反応混合物を2 mol/L塩酸で中和した後、減圧下濃縮し、残渣を
 シリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=10
 /1~5/1) で精製し、標記化合物 (5.1 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

- 0.98-1.08 (6H, m), 2.38 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 3.48-3.42 (4H, m),
 20 3.60-3.85 (4H, m), 5.03-5.08 (3H, m), 6.80-6.84 (1H, m), 6.96-7.24 (6H,
 m), 7.37-7.41 (1H, m)

実施例 5

- 4-[2-(2, 5-ジメチルベンジルオキシ)ベンジル]-3-(β -D-
 25 グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

4-[2-(2, 5-ジメチルベンジルオキシ)ベンジル]-5-イソプロ
 ピル-1, 2-ジヒドロピラゾール-3-オン (15.2 mg) のN, N-ジメ

- チルホルムアミド (1 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60%, 18 mg) を加え、室温にて 15 分間攪拌した。反応混合物にアセトブロモ- α -D-グルコース (214 mg) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/1~酢酸エチル) で精製し、4-〔2-(2, 5-ジメチルベンジルオキシ) ベンジル〕-5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1 *H*-ピラゾールを得た。
- 10 4-〔2-(2, 5-ジメチルベンジルオキシ) ベンジル〕-5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1 *H*-ピラゾールのテトラヒドロフラン (1 mL) とメタノール (0.5 mL) との混合溶液にナトリウムメトキシド (28% メタノール溶液、0.400 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を 2 mol/L 塩酸で中和後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=10/1~5/1) で精製し、標記化合物 (33 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

- 0.97-1.08 (6H, m), 2.33 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.76-2.90 (1H, m), 3.25-3.43 (4H, m), 3.63-3.87 (4H, m), 5.00-5.10 (3H, m), 6.76-6.88 (1H, m), 6.95-7.23 (6H, m)

実施例 6

- 3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-(2-ヒドロキシベンジル)-5-イソプロピル-1 *H*-ピラゾール
- 25 4-(2-ベンジルオキシベンジル)-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1 *H*-ピラゾール (200 mg) のメタノール (5

mL) 溶液に 10%パラジウム炭素粉末 (40 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 3 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=6/1) で精製することにより、標記化合物 (146 mg) を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.09-1.22 (6H, m), 2.88-3.00 (1H, m), 3.29-3.45 (4H, m), 3.63-3.88 (4H, m), 5.05-5.12 (1H, m), 6.66-6.77 (2H, m), 6.90-6.98 (2H, m)

実施例 7

10 4-(2-ヒドロキシベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-5-イソプロピル-1, 2-ジヒドロピラゾール-3-オン

2-ベンジルオキシプロモベンゼン (1.66 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に、-78℃アルゴン雰囲気下 *tert*-ブチルリチウム (1.6 mol/L ベンタン溶液、4.33 mL) を加え、5 分間攪拌した。反応混

15 合物に 1-(2-ベンゾイルオキシエチル)-3-ベンジルオキシ-4-ホルミル-5-イソプロピル-1*H*-ピラゾール (620 mg) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を加え、0℃に昇温し 30 分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸

20 マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/1~2/1) で精製することにより 2-{3-ベンジルオキシ-4-[(2-ベンジルオキシフェニル) ヒドロキシメチル]-5-イソプロピルピラゾール-1-イル} エタノール (448 mg) を得た。2-{3-ベンジルオキシ-4-[(2-ベンジルオキシフェニル) ヒドロキシメチル]-5-イソプロピルピラゾール-1-イル}

25 エタノール (448 mg) のメタノール (5 mL) 溶液に 10%パラジウム炭素粉末 (448 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 3 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去することにより、標記化合物 (220 mg)

を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.35 (6H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 3.10-3.25 (1H, m), 3.64 (2H, s), 3.85-4.05 (4H, m),
6.75-6.90 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m)

5

実施例 8

4-(2-ヒドロキシベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-5-イソ
プロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピ
ラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

- 10 4-(2-ヒドロキシベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-5-イ
ソプロピル-1, 2-ジヒドロピラゾール-3-オン (90 mg)、アセトプロ
モ- α -D-グルコース (161 mg) 及びベンジルトリ (n-ブチル) アン
モニウムクロリド (101 mg) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に 2 mL /
L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.81 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。
- 15 反応混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶
媒: 酢酸エチル/ヘキサン = 1/1 ~ 酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (3
5 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 1.16 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 1.19 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 1.89 (3H, s), 2.01 (3H, s),
20 2.03 (3H, s), 2.08 (3H, s), 3.00-3.20 (1H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 3.80-4.30
(7H, m), 5.10-5.30 (3H, m), 5.50 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 5.60-5.80 (1H, br-s),
6.70-6.85 (2H, m), 6.90-7.00 (1H, m), 7.00-7.10 (1H, m)

実施例 9

- 25 4-(2-ベンジルオキシベンジル)-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-1-(2-ヒドロキシエチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール
4-(2-ヒドロキシベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-5-イ

- ソプロビル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコ
 ピラノシルオキシ)-1 H-ピラゾール (35 mg) のN, N-ジメチルホル
 ムアミド (3 mL) 溶液にベンジルブロミド (20 mg) と炭酸カリウム (1
 8 mg) を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エ
 5 チルで抽出した。有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧
 下留置した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサ
 ン/酢酸エチル=1/3~酢酸エチル) で精製し、4-(2-ベンジルオキシ
 ベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-5-イソプロビル-3-(2,
 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1
 10 H-ピラゾール (33 mg) を得た。4-(2-ベンジルオキシベンジル)-
 1-(2-ヒドロキシエチル)-5-イソプロビル-3-(2, 3, 4, 6-
 テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1 H-ピラゾ
 ール (33 mg) のメタノール (3 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (28 %
 メタノール溶液、9 μL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧
 15 下濃縮し、残渣をODS固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノー
 ール) により精製して標記化合物 (20 mg) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

- 1.00-1.15 (6H, m), 3.00-3.20 (1H, m), 3.25-3.40 (4H, m), 3.65 (1H, dd, J=5.1,
 12.0Hz), 3.75-3.90 (5H, m), 4.07 (2H, t, J=5.9Hz), 5.05-5.20 (3H, m),
 20 6.75-6.85 (1H, m), 6.90-7.05 (2H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.25-7.55 (5H,
 m)

実施例 10

- 3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-(2-ヒドロキシベンジル)
 25 -1-(2-ヒドロキシエチル)-5-トリフルオロメチル-1 H-ピラゾ
 ール
 4-(2-ベンジルオキシベンジル)-3-(β-D-グルコピラノシルオ

キシ) - 5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに、4-(2-ベンジルオキシベンジル) - 1-(2-ベンジルオキシエチル) - 3-(β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールを用いて、実施例6と同様の方法で標記化合物を合成した。

5 ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

3.25-3.45 (4H, m), 3.65 (1H, dd, J=5.0, 12.1Hz), 3.75-3.95 (5H, m), 4.20 (2H, t, J=5.9Hz), 5.29 (1H, d, J=7.6Hz), 6.60-6.85 (3H, m), 6.90-7.05 (1H, m)

10 実施例 11

4-(2-ベンジルオキシベンジル) - 3-(β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1-(2-ヒドロキシエチル) - 5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール

- 3-(β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4-(2-ヒドロキシベンジル)
 15 - 1-(2-ヒドロキシエチル) - 5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール (111mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (0.5mL) 溶液にベンジルブロミド (49mg) と炭酸カリウム (43mg) を加え、室温で15時間撹拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル
 20 ルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=10/1~5/1) で精製し、標記化合物 (108mg) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

- 3.25-3.45 (4H, m), 3.64 (1H, dd, J=4.5, 12.1Hz), 3.80 (1H, dd, J=1.7, 12.1Hz), 3.85-4.00 (4H, m), 4.20 (2H, t, J=6.0Hz), 5.14 (2H, s), 5.31 (1H,
 25 d, J=7.6Hz), 6.75-7.00 (3H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.25-7.50 (5H, m)

実施例 12

3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(3-ヒドロキシベン
 ジルオキシ)ベンジル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

- 3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-(2-ヒドロキシベンジル)
 -5-イソプロピル-1H-ピラゾール (150 mg) のN, N-ジメチルホ
 5 ルムアミド (1 mL) 溶液に酢酸 3-プロモメチルフェニル (131 mg) と
 炭酸カリウム (105 mg) を加え、室温で13時間攪拌した。反応混合物を
 水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム
 で乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
 - (溶出溶媒：塩化メチレン/メタノール=10/1~5/1) で精製し、4
 10 - [2-(3-アセチルオキシベンジルオキシ)ベンジル]-3-(β -D-
 グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを得た。4
 - [2-(3-アセチルオキシベンジルオキシ)ベンジル]-3-(β -D-
 グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (12 mg)
 のメタノール (2 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、
 15 5 μ L) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を
 ODS 固相抽出法 (洗浄溶媒：蒸留水、溶出溶媒：メタノール) により精製し
 て標記化合物 (8 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

- 1.066 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.072 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.80-2.95 (1H, m),
 20 3.25-3.45 (4H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.75-3.90 (3H, m), 5.00-5.15 (3H,
 m), 6.65-6.75 (1H, m), 6.75-7.00 (4H, m), 7.00-7.20 (3H, m)

実施例 13

- 4-(2-ベンジルオキシベンジル)-3-(β -D-グルコピラノシルオキ
 25 シ)-1-(3-ヒドロキシプロピル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピ
 ラゾール

(2-プロモエトキシメチル) ベンゼンの代わりに、3-プロモプロパン-

1-オールを用いて、参考例 1 9 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.95-2.10 (2H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.61 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 3.65 (1H, dd, $J=4.8, 12.2\text{Hz}$), 3.80 (1H, dd, $J=2.0, 12.2\text{Hz}$), 3.90 (2H, s), 4.23 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 5.14 (2H, s), 5.29 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.75-6.90 (2H, m), 6.94 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.05-7.15 (1H, m), 7.25-7.45 (5H, m)

実施例 1 4

4-〔2-(3-プロモベンジルオキシ)ベンジル〕-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-(2-ヒドロキシベンジル)-1-(2-ヒドロキシアチル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールの代わりに、3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-(2-ヒドロキシベンジル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、ベンジルプロミドの代わりに、3-プロモベンジルプロミドを用いて、実施例 1 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.00-1.15 (6H, m), 2.80-2.95 (1H, m), 3.25-3.40 (4H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.75-3.90 (3H, m), 5.05-5.10 (1H, m), 5.13 (2H, s), 6.80-6.90 (1H, m), 6.93 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.05-7.15 (2H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.50 (2H, m), 7.61 (1H, s)

実施例 1 5

4-〔2-(3-クロロベンジルオキシ)ベンジル〕-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-(2-ヒドロキシベンジル)-1-(2-ヒドロキシアチル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール

ルの代わりに、3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-(2-ヒドロキシベンジル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、ベンジルプロミドの代わりに、3-クロロベンジルプロミドを用いて、実施例11と同様の方法で標記化合物を合成した。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.00-1.15 (6H, m), 2.80-2.95 (1H, m), 3.25-3.40 (4H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.75-3.90 (3H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 5.14 (2H, s), 6.75-6.90 (1H, m), 6.94 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.00-7.15 (2H, m), 7.25-7.40 (3H, m), 7.45 (1H, s)

10 実施例 16

4-[2-(3-フルオロベンジルオキシ)ベンジル]-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-(2-ヒドロキシベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール

15 ルの代わりに、3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-(2-ヒドロキシベンジル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、ベンジルプロミドの代わりに、3-フルオロベンジルプロミドを用いて、実施例11と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

20 1.00-1.10 (6H, m), 2.80-2.95 (1H, m), 3.25-3.40 (4H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.75-3.85 (3H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 5.15 (2H, s), 6.80-6.90 (1H, m), 6.94 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.00-7.20 (4H, m), 7.25 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.35-7.45 (1H, m)

25 実施例 17

3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(3-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)ベンジル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

- 3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-(2-ヒドロキシベンジル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール(164mg)および炭酸カリウム(115mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)懸濁液に、室温にて3-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチルベンジルプロミド(197mg)を加え、20時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=20/1~10/1~5/1)で精製し、4-[2-(3-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチルベンジルオキシ)ベンジル]-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを得た。得られた4-[2-(3-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチルベンジルオキシ)ベンジル]-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールのテトラヒドロフラン(2mL)溶液に室温にてテトラ(n-ブチル)アンモニウムフルオリド(1mol/L)テトラヒドロフラン溶液、0.065mL)を加え、15時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をODS固層抽出法(洗浄溶媒:蒸留水、溶出溶媒:メタノール)により精製して、標記化合物(22mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

- 1.06 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 2.80-2.95 (1H, m), 3.25-3.40 (4H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.75-3.85 (3H, m), 4.62 (2H, s), 5.00-5.10 (1H, m), 5.13 (2H, s), 6.75-6.85 (1H, m), 6.90-7.00 (1H, m), 7.00-7.15 (2H, m), 7.25-7.40 (3H, m), 7.44 (1H, s)

実施例18

- 5-エチル-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-(2-ヒドロキシベンジル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール
4-(2-ベンジルオキシベンジル)-3-(β -D-グルコピラノシルオ

キシ) - 5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに、4-(2-ベンジルオキシベンジル) - 1-(2-ベンジルオキシエチル) - 5-エチル-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1H-ピラゾールを用いて、実施例6と同様の方法で標記化合物を合成した。

5 ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

0.98 (3H, t, J=7.6Hz), 2.59 (2H, q, J=7.6Hz), 3.25-3.45 (4H, m), 3.66 (1H, dd, J=5.1, 11.9Hz), 3.69 (2H, s), 3.75-3.90 (3H, m), 4.01 (2H, t, J=5.5Hz), 5.05-5.15 (1H, m), 6.65-6.80 (2H, m), 6.90-7.05 (2H, m)

10 実施例19

4-(2-ベンジルオキシベンジル) - 5-エチル-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1-(2-ヒドロキシエチル) - 1H-ピラゾール

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4-(2-ヒドロキシベンジル) - 1-(2-ヒドロキシエチル) - 5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール

15 ルの代わりに、5-エチル-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4-(2-ヒドロキシベンジル) - 1-(2-ヒドロキシエチル) - 1H-ピラゾールを用いて、実施例11と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

0.89 (3H, t, J=7.6Hz), 2.49 (2H, q, J=7.6Hz), 3.25-3.45 (4H, m), 3.65 (1H, dd, J=5.4, 11.8Hz), 3.70-3.90 (5H, m), 3.99 (2H, t, J=5.5Hz), 5.05-5.20 (3H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 6.90-7.00 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.25-7.50 (5H, m)

実施例20

25 4-[2-(2-フルオロベンジルオキシ)ベンジル] - 3-(β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4-(2-ヒドロキシベンジル)

- ー 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールの代わりに、3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-(2-ヒドロキシベンジル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、ベンジルプロミドの代わりに、2-フルオロベンジルプロミドを用いて、実施例 1 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。
- ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:
- 1.00-1.10 (6H, m), 2.75-2.90 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.76 (2H, s), 3.81 (1H, d, J=11.6Hz), 5.00-5.15 (1H, m), 5.19 (2H, s), 6.75-6.90 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=8.2Hz), 7.00-7.25 (4H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.45-7.55 (1H, m)

実施例 2 1

- 4-(2-ベンジルオキシベンジル)-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール
- 4-(2-ベンジルオキシベンジル)-5-ペンタフルオロエチル-1, 2-ジヒドロピラゾール-3-オンの代わりに、4-(2-ベンジルオキシベンジル)-5-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロピラゾール-3-オンを用いて、実施例 3 と同様の方法で標記化合物を合成した。
- ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:
- 3.25-3.38 (4H, m), 3.62-3.68 (1H, m), 3.77-3.85 (1H, m), 3.88-3.96 (2H, m), 5.14 (2H, s), 5.16-5.22 (1H, m), 6.68-6.97 (3H, m), 7.10-7.15 (1H, m), 7.27-7.45 (5H, m)

実施例 2 2

- 4-(2-ベンジルオキシベンジル)-5-エチル-1, 2-ジヒドロピラゾール-3-オン
- 4, 4-ジメチル-3-オキソ吉草酸メチルの代わりに、3-オキソ吉草酸

メチルを用いて、実施例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

1.05 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.44 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.73 (2H, s), 5.11 (2H, s),
6.83-6.93 (2H, m), 7.13-7.17 (2H, m), 7.28-7.48 (5H, m)

5

実施例 2 3

4- (2-ベンジルオキシベンジル) -5-メトキシメチル-1, 2-ジヒドロ
ピラゾール-3-オン

4, 4-ジメチル-3-オキシ吉草酸メチルの代わりに、4-メトキシ-3-
10 オキシ酪酸メチルを用いて、実施例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

3.19 (3H, s), 3.74 (2H, s), 4.23 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.86-6.93 (2H, m),
7.12-7.21 (2H, m), 7.28-7.47 (5H, m)

15

実施例 2 4

4- [2- (2-クロロベンジルオキシ) ベンジル] -5-トリフルオロメチ
ル-1, 2-ジヒドロピラゾール-3-オン

4, 4-ジメチル-3-オキシ吉草酸メチルの代わりに、4, 4, 4-トリ
フルオロ-3-オキシ酪酸エチルを用い、(2-ベンジルオキシフェニル)メタ
20 ノールの代わりに、[2- (2-クロロベンジルオキシ) フェニル] メタノール
を用いて、実施例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

3.73 (2H, br-s), 5.15 (2H, s), 6.85-7.55 (8H, m)

25

実施例 2 5

4- [2- (3-クロロベンジルオキシ) ベンジル] -5-トリフルオロメチ
ル-1, 2-ジヒドロピラゾール-3-オン

4, 4-ジメチル-3-オキソ吉草酸メチルの代わりに、4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソ酪酸エチルを用い、(2-ベンジルオキシフェニル)メタノールの代わりに、[2-(3-クロロベンジルオキシ)フェニル]メタノールを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

3.78 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.85-7.45 (8H, m)

実施例 26

4-[2-(4-クロロベンジルオキシ)ベンジル]-5-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロピラゾール-3-オン

4, 4-ジメチル-3-オキソ吉草酸メチルの代わりに、4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソ酪酸エチルを用い、(2-ベンジルオキシフェニル)メタノールの代わりに、[2-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル]メタノールを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

3.77 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.98-7.03 (2H, m), 7.19-7.28 (2H, m), 7.37-7.44 (4H, m)

実施例 27

20 4-(2-メトキシメトキシベンジル)-5-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロピラゾール-3-オン

4, 4-ジメチル-3-オキソ吉草酸メチルの代わりに、4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソ酪酸エチルを用い、(2-ベンジルオキシフェニル)メタノールの代わりに、(2-メトキシメトキシフェニル)メタノールを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

3.51 (3H, s), 3.82 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.90-6.96 (1H, m), 7.04-7.10 (2H,

m), 7.13-7.18 (1H, m)

実施例 28

- 4- (2-ベンジルオキシベンジル) - 3- (β-D-グルコピラノシルオキシ)
5 シ) - 5-メトキシメチル-1H-ピラゾール

4- (2-ベンジルオキシベンジル) - 5-イソプロピル-1, 2-ジヒドロピラゾール-3-オンの代わりに、4- (2-ベンジルオキシベンジル) - 5-メトキシメチル-1, 2-ジヒドロピラゾール-3-オンを用いて、実施例 2 と同様の方法で標記化合物を合成した。

- 10 ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:
3.12 (3H, s), 3.28-3.40 (4H, m), 3.62-3.67 (1H, m), 3.76-3.83 (3H, m),
4.05-4.13 (2H, m), 5.03-5.10 (1H, m), 5.10 (2H, s), 6.77-6.84 (1H, m),
6.93-6.98 (1H, m), 7.07-7.17 (2H, m), 7.27-7.43 (5H, m)

15 実施例 29

4- [2- (2-クロロベンジルオキシ) ベンジル] - 3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール

- 4- (2-ベンジルオキシベンジル) - 5-ベンタフルオロエチル-1, 2-ジヒドロピラゾール-3-オンの代わりに、4- [2- (2-クロロベンジルオキシ) ベンジル] - 5-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロピラゾール-3-オンを用いて、実施例 3 と同様の方法で標記化合物を合成した。

- 20 ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:
3.24-3.42 (4H, m), 3.60-3.69 (1H, m), 3.75-3.83 (1H, m), 3.90-4.00 (2H, m),
5.15-5.30 (3H, m), 6.78-6.96 (3H, m), 7.08-7.16 (1H, m), 7.27-7.55 (4H,
25 m)

実施例 30

4-〔2-(3-クロロベンジルオキシ)ベンジル〕-3-(β-D-グルコ
ピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール

4-(2-ベンジルオキシベンジル)-5-ペンタフルオロエチル-1, 2-
ジヒドロピラゾール-3-オンの代わりに、4-〔2-(3-クロロベンジ
5 ルオキシ)ベンジル〕-5-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロピラゾ
ール-3-オンを用いて、実施例3と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

3.23-3.38 (4H, m), 3.55-3.98 (4H, m), 5.04-5.30 (3H, m), 6.75-6.95 (3H, m),
7.03-7.14 (1H, m), 7.23-7.45 (4H, m)

10

実施例31

4-〔2-(4-クロロベンジルオキシ)ベンジル〕-3-(β-D-グルコ
ピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール

4-(2-ベンジルオキシベンジル)-5-ペンタフルオロエチル-1, 2-
15 ジヒドロピラゾール-3-オンの代わりに、4-〔2-(4-クロロベンジ
ルオキシ)ベンジル〕-5-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロピラゾ
ール-3-オンを用いて、実施例3と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

3.20-3.40 (4H, m), 3.62-3.70 (1H, m), 3.77-3.84 (1H, m), 3.88-3.96 (2H, m),
20 5.10 (2H, s), 5.10-5.30 (1H, m), 6.77-6.96 (3H, m), 7.07-7.13 (1H, m),
7.32-7.42 (4H, m)

実施例32

4-(2-ベンジルオキシベンジル)-5-エチル-3-(β-D-グルコピ
25 ラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

4-(2-ベンジルオキシベンジル)-5-イソプロピル-1, 2-ジヒド
ロピラゾール-3-オンの代わりに、4-(2-ベンジルオキシベンジル)-

5-エチル-1, 2-ジヒドロピラゾール-3-オンを用いて、実施例2と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

0.97 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.38 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.25-3.40 (4H, m), 3.61-
5 3.67 (1H, m), 3.75-3.87 (3H, m), 5.02-5.10 (1H, m), 5.12 (2H, s), 6.79-6.86
(1H, m), 6.93-7.00 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.27-7.47 (5H, m).

実施例33

4-(2-ベンジルオキシベンジル)-5-ペンタフルオロエチル-1, 2-
10 ジヒドロピラゾール-3-オン

4, 4-ジメチル-3-オキソ吉草酸メチルの代わりに、4, 4, 5, 5-
5-ペンタフルオロ-3-オキソ吉草酸エチルを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

15 3.78 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.90-7.00 (2H, m), 7.14-7.21 (2H, m), 7.32-7.46
(5H, m)

実施例34

4-(2-メトキシメトキシベンジル)-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-
20 5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール

4-(2-ベンジルオキシベンジル)-5-ペンタフルオロエチル-1, 2-
ジヒドロピラゾール-3-オンの代わりに、4-(2-メトキシメトキシベンジル)-
5-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロピラゾール-3-オンを用いて、実施例3と同様の方法で標記化合物を合成した。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

3.27-3.40 (4H, m), 3.42 (3H, s), 3.64-3.72 (1H, m), 3.80-3.93 (3H, m),
5.16-5.30 (3H, m), 6.83-7.14 (4H, m)

実施例 3 5

4- (2-ベンジルオキシベンジル) - 5- *tert*-ブチル- 3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1 *H*-ピラゾール

- 5 4- (2-ベンジルオキシベンジル) - 5-イソプロピル- 1, 2-ジヒドロピラゾール- 3-オンの代わりに、4- (2-ベンジルオキシベンジル) - 5- *tert*-ブチル- 1, 2-ジヒドロピラゾール- 3-オンを用いて、実施例 2 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

- 10 1.19 (9H, s), 3.27-3.35 (3H, m), 3.43-3.47 (1H, m), 3.62-3.67 (1H, m), 3.78-3.83 (1H, m), 3.93 (2H, s), 5.05-5.10 (1H, m), 5.14 (2H, s), 6.75-6.82 (1H, m), 6.84-6.87 (1H, m), 6.95-6.98 (1H, m), 7.06-7.12 (1H, m), 7.27-7.39 (3H, m), 7.43-7.49 (2H, m)

15 実施例 3 6

5-イソプロピル- 4- (2-フェノキシメチルベンジル) - 1, 2-ジヒドロピラゾール- 3-オン

- 4, 4-ジメチル- 3-オキシ吉草酸メチルの代わりに、4-メチル- 3-オキシ吉草酸エチルを用い、(2-ベンジルオキシフェニル)メタノールの代わりに、(2-フェノキシメチルフェニル)メタノールを用いて、実施例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

- 20 1.12 (6H, d, J=7.0Hz), 2.99 (1H, heptet, J=7.0Hz), 3.81 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.93-7.04 (3H, m), 7.15-7.30 (5H, m), 7.42-7.47 (1H, m)

25

実施例 3 7

5-イソプロピル- 4- (2-フェノキシベンジル) - 1, 2-ジヒドロピラ

ゾール-3-オン

- 4, 4-ジメチル-3-オキソ吉草酸メチルの代わりに、4-メチル-3-オキソ吉草酸エチルを用い、(2-ベンジルオキシフェニル)メタノールの代わりに、(2-フェノキシフェニル)メタノールを用いて、実施例1と同様の方法
5 で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.12 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.93 (1H, heptet, $J=7.0\text{Hz}$), 3.72 (2H, s), 6.85-7.15 (6H, m), 7.24-7.33 (3H, m)

10 実施例38

5-イソプロピル-4-[2-(2-メチルベンジルオキシ)ベンジル]-1, 2-ジヒドロピラゾール-3-オン

- 4, 4-ジメチル-3-オキソ吉草酸メチルの代わりに、4-メチル-3-オキソ吉草酸エチルを用い、(2-ベンジルオキシフェニル)メタノールの代わ
15 りに、[2-(2-メチルベンジルオキシ)フェニル]メタノールを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.09 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.40 (3H, s), 2.90 (1H, heptet, $J=7.0\text{Hz}$), 3.72 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.85-6.96 (2H, m), 7.13-7.30 (5H, m), 7.42-7.45 (1H, m)

20

実施例39

5-イソプロピル-4-[2-(3-メチルベンジルオキシ)ベンジル]-1, 2-ジヒドロピラゾール-3-オン

- 4, 4-ジメチル-3-オキソ吉草酸メチルの代わりに、4-メチル-3-オキソ吉草酸エチルを用い、(2-ベンジルオキシフェニル)メタノールの代わ
25 りに、[2-(3-メチルベンジルオキシ)フェニル]メタノールを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.10 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.38 (3H, s), 2.93 (1H, heptet, $J=7.0\text{Hz}$), 3.75 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.85-6.93 (2H, m), 7.10-7.33 (6H, m)

5 実施例 4 0

5-イソプロピル-4-〔2-(3-メトキシベンジルオキシ)ベンジル〕-1, 2-ジヒドロピラゾール-3-オン

4, 4-ジメチル-3-オキシ吉草酸メチルの代わりに、4-メチル-3-オキシ吉草酸エチルを用い、(2-ベンジルオキシフェニル)メタノールの代わ

10 りに、〔2-(3-メトキシベンジルオキシ)フェニル〕メタノールを用いて、実施例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.11 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.95 (1H, heptet, $J=7.0\text{Hz}$), 3.76 (2H, s), 3.82 (3H, s), 5.10 (2H, s), 6.83-6.92 (3H, m), 7.02-7.04 (2H, m), 7.10-7.16 (2H, m),

15 7.25-7.30 (1H, m)

実施例 4 1

5-イソプロピル-4-〔2-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)ベンジル〕-1, 2-ジヒドロピラゾール-3-オン

20 4, 4-ジメチル-3-オキシ吉草酸メチルの代わりに、4-メチル-3-オキシ吉草酸エチルを用い、(2-ベンジルオキシフェニル)メタノールの代わりに、〔2-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)フェニル〕メタノールを用いて、実施例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

25 1.15 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.80-1.90 (2H, m), 2.02-2.11 (2H, m), 2.93 (1H, heptet, $J=7.0\text{Hz}$), 3.57-3.65 (2H, m), 3.69 (2H, s), 3.96-4.03 (2H, m), 4.53-4.60 (1H, m), 6.82-6.88 (2H, m), 7.03-7.14 (2H, m)

実施例 4 2

4-〔2-(3-メチルベンジルオキシ)ベンジル〕-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

- 5 4-(2-ベンジルオキシベンジル)-5-イソプロピル-1, 2-ジヒドロピラゾール-3-オンの代わりに、5-イソプロピル-4-〔2-(3-メチルベンジルオキシ)ベンジル〕-1, 2-ジヒドロピラゾール-3-オンを用いて、実施例 2 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

- 10 1.01-1.10 (6H, m), 2.35 (3H, s), 2.81-2.92 (1H, m), 3.23-3.50 (4H, m), 3.60-3.85 (4H, m), 5.03-5.10 (3H, m), 6.77-6.84 (1H, m), 6.90-7.30 (7H, m)

実施例 4 3

- 15 3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-〔2-(3-メトキシベンジルオキシ)ベンジル〕-1H-ピラゾール

- 4-(2-ベンジルオキシベンジル)-5-イソプロピル-1, 2-ジヒドロピラゾール-3-オンの代わりに、5-イソプロピル-4-〔2-(3-メトキシベンジルオキシ)ベンジル〕-1, 2-ジヒドロピラゾール-3-オンを用いて、実施例 2 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

- 0.93-0.98 (6H, m), 2.73-2.82 (1H, m), 3.20-3.30 (4H, m), 3.53-3.60 (2H, m), 3.65-3.73 (5H, m), 4.95-5.03 (3H, m), 6.67-7.01 (7H, m), 7.14-7.21 (1H, m)

25

実施例 4 4

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-〔2-(テ

トラヒドロピラン-4-イルオキシ) ベンジル] -1 H-ピラゾール

4 - (2-ベンジルオキシベンジル) -5-イソプロピル-1, 2-ジヒドロピラゾール-3-オンの代わりに、5-イソプロピル-4- [2 - (テトラヒドロピラン-4-イルオキシ) ベンジル] -1, 2-ジヒドロピラゾール-

- 5 3-オンを用いて、実施例2と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

0.96-1.08 (6H, m), 1.63-1.75 (2H, m), 1.88-2.00 (2H, m), 2.72-2.83 (1H, m),
3.17-3.33 (4H, m), 3.43-3.92 (8H, m), 4.46-4.55 (1H, m), 4.92-5.01 (1H, m), 6.67-6.73 (1H, m), 6.82-7.03 (3H, m)

10

実施例45

3 - (β -D-グルコピラノシルオキシ) -5-イソプロピル-4 - (2-フェノキシメチルベンジル) -1 H-ピラゾール

- 15 4 - (2-ベンジルオキシベンジル) -5-イソプロピル-1, 2-ジヒドロピラゾール-3-オンの代わりに、5-イソプロピル-4 - (2-フェノキシメチルベンジル) -1, 2-ジヒドロピラゾール-3-オンを用いて、実施例2と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

- 1.05-1.15 (6H, m), 2.81-2.90 (1H, m), 3.27-3.40 (4H, m), 3.60-3.66 (1H, m),
20 3.75-3.93 (3H, m), 5.02-5.20 (3H, m), 6.90-7.04 (3H, m), 7.08-7.31 (5H, m), 7.38-7.43 (1H, m)

実施例46

- 25 3 - (β -D-グルコピラノシルオキシ) -5-イソプロピル-4 - (2-フェノキシベンジル) -1 H-ピラゾール

4 - (2-ベンジルオキシベンジル) -5-イソプロピル-1, 2-ジヒドロピラゾール-3-オンの代わりに、5-イソプロピル-4 - (2-フェノキシ

シベンジル) - 1, 2-ジヒドロピラゾール-3-オンを用いて、実施例 2 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

- 1.08-1.17 (6H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.27-3.45 (4H, m), 3.64-3.88 (4H, m),
5 5.07-5.13 (1H, m), 6.83-6.95 (3H, m), 7.03-7.38 (6H, m)

実施例 4 7

4-〔2-(2, 5-ジメチルベンジルオキシ)ベンジル〕-5-イソプロピル-1, 2-ジヒドロピラゾール-3-オン

- 10 4, 4-ジメチル-3-オキシ吉草酸メチルの代わりに、4-メチル-3-オキシ吉草酸エチルを用い、(2-ベンジルオキシフェニル)メタノールの代わりに、〔2-(2, 5-ジメチルベンジルオキシ)フェニル〕メタノールを用いて、実施例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 15 1.07 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.33 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.88 (1H, heptet, $J=7.0\text{Hz}$), 3.72 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.85-6.96 (2H, m), 7.05-7.19 (5H, m)

実施例 4 8

- 20 4-(2-ベンジルオキシベンジル)-5-イソプロピル-1, 2-ジヒドロピラゾール-3-オン

4, 4-ジメチル-3-オキシ吉草酸メチルの代わりに、4-メチル-3-オキシ吉草酸エチルを用いて、実施例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 25 1.12 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.95 (1H, heptet, $J=7.0\text{Hz}$), 3.75 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.87-6.94 (2H, m), 7.13-7.17 (2H, m), 7.30-7.47 (5H, m)

実施例 49

4-(2-ベンジルオキシベンジル)-5-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロピラゾール-3-オン

- 4,4-ジメチル-3-オキソ吉草酸メチルの代わりに、4,4,4-トリフルオロ-3-オキソ酪酸エチルを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

3.77 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.98-7.06 (2H, m), 7.21-7.28 (2H, m), 7.39-7.48 (5H, m)

10

実施例 50

4-(2-シクロヘプチルオキシベンジル)-5-イソプロピル-1,2-ジヒドロピラゾール-3-オン

- 4,4-ジメチル-3-オキソ吉草酸メチルの代わりに、4-メチル-3-オキソ酪酸エチルを用い、(2-ベンジルオキシフェニル)メタノールの代わりに、(2-シクロヘプチルオキシフェニル)メタノールを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 1.18 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.40-1.90 (10H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.01 (1H, heptet, $J=7.0\text{Hz}$), 3.68 (2H, s), 4.45-4.55 (1H, m), 6.80-6.90 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

20

実施例 51

- 4-(2-シクロヘプチルオキシベンジル)-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

- 4-[2-(2,5-ジメチルベンジルオキシ)ベンジル]-5-イソプロピル-1,2-ジヒドロピラゾール-3-オンの代わりに、4-(2-シクロ

25

ヘプチルオキシベンジル) - 5-イソプロピル-1, 2-ジヒドロピラゾール-3-オンを用いて、実施例5と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

0.95-1.10 (6H, m), 1.30-1.80 (10H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 3.15-3.35 (4H, m), 3.50-3.75 (4H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 4.95-5.00 (1H, m), 6.60-6.80 (2H, m); 6.85-7.05 (2H, m)

試験例1

ヒトSGLT1活性阻害作用確認試験

- 10 1) ヒトSGLT1のクローニングおよび発現ベクターへの組み換え

ヒト小腸由来の総RNA (Ori gene) を、オリゴdTをプライマーとして逆転写し、PCR増幅用cDNAライブラリーを作成した。このcDNAライブラリーを鋳型として、Hedigerらにより報告されたヒトSGLT1 (ACCESSION: M24847) の1番から2005番までの塩基
15 配列をPCR法により増幅し、pcDNA3.1 (-) (Invitrogen) のマルチクローニング部位に挿入した。挿入したDNAの塩基配列は、報告されていた塩基配列と完全に一致していた。

2) ヒトSGLT1安定発現株の樹立

ヒトSGLT1発現ベクターをScaIで消化して直鎖状DNAとした後、
20 CHO-K1細胞にリポフェクション法 (Effectene Transfection Reagent: QIAGEN) にて導入した。1mg/mL G418 (LIFE TECHNOLOGIES) にてネオマイシン耐性細胞株を得、後述する方法にてメチル- α -D-グルコピラノシドの取り込み活性を測定した。最も強い取り込み活性を示した株を選択してCS1-5-11Dとし、以後、200 μ g/mLのG418存在下で培養した。
25

3) メチル- α -D-グルコピラノシド (α -MG) 取り込み阻害活性の測定
96穴プレートにCS1-5-11Dを3 \times 10⁴ 個/穴で播種し、2日間

- 培養した後に取り込み実験に供した。取り込み用緩衝液（140mM塩化ナトリウム、2mM塩化カリウム、1mM塩化カルシウム、1mM塩化マグネシウム、10mM2-〔4-（2-ヒドロキシエチル）-1-ピペラジニル〕エタンスルホン酸、5mMトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンを含む緩衝液
- 5 pH7.4）には、非放射ラベル体（Sigma）と¹⁴Cラベル体（Amersham Pharmacia Biotech）のα-MG混合物を最終濃度が1mMとなるように混和して添加した。試験化合物はジメチルスルフォキシドに溶解した後、蒸留水にて適宜希釈して1mMα-MGを含む取り込み用緩衝液に添加し、測定用緩衝液とした。対照群用には試験化合物を含まない測定用緩衝液を、基礎取り込み測定用には塩化ナトリウムに替えて140mMの塩化コリンを含む基礎取り込み測定用緩衝液を調製した。培養したCS1の培地を除去し、前処置用緩衝液（α-MGを含まない基礎取り込み用緩衝液）を1穴あたり180μL加え、37℃で10分間静置した。同一操作をもう1度繰り返した後、前処置用緩衝液を除去し、測定用緩衝液および基礎取り込み用
- 10 緩衝液を1穴あたり75μLずつ加え37℃で静置した。1時間後に測定用緩衝液を除去し、1穴あたり180μLの洗浄用緩衝液（10mM非ラベル体α-MGを含む基礎取り込み用緩衝液）で2回洗浄した。1穴あたり75μLの0.2mol/L水酸化ナトリウムで細胞を溶解し、その液をピコプレート（Packard）に移した。150μLのマイクロシンチ40（Packard）を加えて混和し、マイクロシンチレーションカウンター トップカウント（Packard）にて放射活性を計測した。対照群の取り込みから基礎取り込み量を差し引いた値を100%として、試験化合物の各濃度におけるメチル-α-D-グルコピラノシドの取り込み量を算出した。試験化合物がメチル-α-D-グルコピラノシドの取り込みを50%阻害する濃度（IC₅₀値）を、ロジ
- 15 ットプロットにより算出した。その結果は表1の通りである。
- 20

[表 1]

| 試験化合物 | IC ₅₀ 値 (nM) |
|--------|----------------------------|
| 実施例 2 | 1 8 |
| 実施例 9 | 8 |
| 実施例 11 | 1 3 |
| 実施例 12 | 3 5 |
| 実施例 13 | 3 0 |
| 実施例 15 | 1 |
| 実施例 19 | 8 0 |
| 実施例 21 | 1 4 |
| 実施例 51 | 1 9 4 |

試験例 2

ラットにおける血糖値上昇抑制作用確認試験

5 1) 糖尿病モデルラットの作製

10週齢のラットにニコチンアミド (230mg/kg) を腹腔内投与し、15分後にエーテル麻酔下でストレプトゾトシン (65mg/kg) を尾静脈注射した。投与2週間後にラットを約5時間絶食し、グルコース負荷 (2mg/kg) 試験を行った。15分後の血漿中グルコース濃度が250~450mg/dLを示した動物を選択し、液体飼料負荷試験に用いた。

10

2) 液体飼料負荷試験

糖尿病モデルラットを約16時間絶食後、薬物投与群では0.5%カルボキシメチルセルロース (CMC) に懸濁した薬物 (10mg/kg) を、対照群には0.5%CMCのみを経口投与した。薬物投与直後に、15kcal/kg

- gの液体飼料（オリエンタル酵母工業：No. 038 コントロール区 デキストリン・マルトース配合）を経口投与した。採血は、薬物投与直前および薬物投与後経時的に尾動脈より行い、直ちにヘパリン処理した。血液は遠心分離後、血漿を分取してグルコース濃度を定量した。薬物投与直前（0時間）および薬物投与後0.5時間、1時間における血漿中グルコース濃度は、表2の通りである。尚、表中の数値は、平均値±標準誤差で表す。

[表2]

| 試験化合物 | 血漿中グルコース濃度 (mg/dL) | | |
|-------|-----------------------|--------|--------|
| | 0時間 | 0.5時間 | 1時間 |
| 対照群 | 132±7 | 254±16 | 291±21 |
| 実施例2 | 126±7 | 194±7 | 219±16 |

試験例3

10 急性毒性試験

雌性17週齢C57BL/6J系マウス（日本クレア製，20～23g，1群5例）に4時間絶食後、試験化合物に0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム懸濁液を1g/kgの用量で経口投与し、48時間観察した。その結果は以下の表3の通りである。

15 [表3]

| 試験化合物 | 死亡例 |
|-------|-----|
| 実施例2 | 0/5 |

[産業上の利用可能性]

本発明の前記一般式（I）で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体、その薬理学的に許容される塩およびそれらのプロドラッグは、ヒトSG

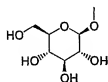
- LT1 活性阻害作用を発現し、小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害して血糖値の上昇を抑制することができ、特に、この作用機作に基づき糖質吸収を遅延させることにより食後高血糖を是正することができる。それ故、本発明により、糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症等の高血糖症に起因する疾患の優れた予防または治療剤を提供することができる。また、本発明の前記一般式 (I I) および (I I I) で表されるベンジルピラゾール誘導体およびその塩は、前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体を製造する際の間体として重要であり、当該化合物を経由することにより本発明の前記一般式 (I) で表される化合物を容易に製造することができる。

請求の範囲

1. 一般式



〔式中の R^1 は水素原子またはヒドロキシ (C_{2-6} アルキル) 基であり、 Q およ

5 T はどちらか一方が一般式

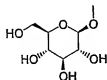
- で表される基であり、他方が C_{1-6} アルキル基、ハロ (C_{1-6} アルキル) 基、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6} アルキル) 基または C_{3-7} シクロアルキル基であり、 R^2 はハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、ハロ (C_{1-6} アルキル) 基、ハロ (C_{1-6} アルコキシ) 基、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6} アルコキシ) 基、 C_{3-7} シクロアルキル (C_{2-6} アルコキシ) 基、
 一般式 $-A-R^3$ (式中の A は単結合、酸素原子、メチレン基、エチレン基、 $-OCH_2-$ または $-CH_2O-$ であり、 R^3 は C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、ハロ (C_{1-6} アルキル) 基、ヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、シアノ基およびニトロ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいチアゾリル基、または置換基としてハロゲン原子および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいピリジル基である) で表されるグルコピラノシルオ

キシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

2. 一般式



- 5 〔式中の R^1 は水素原子またはヒドロキシ (C_{2-6} アルキル) 基であり、 Q および T はどちらか一方が一般式



- で表される基であり、他方が C_{1-6} アルキル基、ハロ (C_{1-6} アルキル) 基、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6} アルキル) 基または C_{3-7} シクロアルキル基であり、 R^{21} は水酸基、ハロ (C_{1-6} アルコキシ) 基、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6} アルコキシ) 基、 C_{3-7} シクロアルキル (C_{2-6} アルコキシ) 基、一般式 $-A-R^3$ (式中の A は単結合、酸素原子、メチレン基、エチレン基、 $-OCH_2-$ または $-CH_2O-$ であり、 R^3 は C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、ハロ (C_{1-6} アルキル) 基、ヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、シアノ基およびニトロ基から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいチアゾリル基、または置換基としてハロゲン原子および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいピリジル基である) で表される基である] で表される請求項 1 記載のグルコピラノシルオキシピラゾー

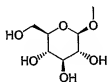
ル誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

3. 一般式



〔式中の R^1 は水素原子またはヒドロキシ (C_{2-6} アルキル) 基であり、 Q^1 お

よび T^1 はどちらか一方が一般式



で表される基であり、他方が C_{1-6} アルキル基またはハロ (C_{1-6} アルキル) 基であり、 R^{22} は一般式 $-A-R^{31}$ (式中のAは単結合、酸素原子、メチレン基、エチレン基、 $-OCH_2-$ または $-CH_2O-$ であり、 R^{31} は置換基としてハロ

ゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、ハロ (C_{1-6} アルキル) 基、ヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、シアノ基およびニトロ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール基である) で表される基である] で表される請求項2記載のグルコピラノシルオキシ
 15 ピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

4. 請求項1~3記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物。

20 5. ヒトSGLT1活性阻害剤である請求項4記載の医薬組成物。

6. 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤である請求項4又は5記載の

医薬組成物。

7. 高血糖症に起因する疾患が糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、糖代謝異常、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うつ血性心不全、
- 5 浮腫、尿酸血症および痛風からなる群より選択される疾患である、請求項6記載の医薬組成物。
8. 高血糖症に起因する疾患が糖尿病である、請求項7記載の医薬組成物。
9. 高血糖症に起因する疾患が糖尿病性合併症である、請求項7記載の医薬組成物。
- 10 10. 高血糖症に起因する疾患が肥満症である、請求項7記載の医薬組成物。
11. 請求項1～3記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法。
12. 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、請求項1～3記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用。
- 15 13. (A) 請求項1～3記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および(B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類似体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼI阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、
- 20 ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイトイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類似体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、ア

- ミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、
終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容
体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ
B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド
5 ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、
血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、
ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモ
クロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザ
イムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体ア
10 ゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル転移酵素阻害薬、
プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、
リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害
薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻
害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸
15 誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレ
ステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換
酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮
抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利
尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、
20 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排
泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬
剤を組合わせてなる医薬。

14. 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療のための、請求項13記載の
医薬。

- 25 15. (B)成分が、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグナイ
ド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインス
リン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺

- 激薬、トリペプチジルペプチダーゼⅠⅠ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼⅠⅠ阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ヒルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻
- 5 害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼⅢ阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤であり、高血糖症に起因する疾患が糖尿病である、請求項14記載の医薬。
- 10 16. (B)成分が、インスリン感受性増強薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼⅠⅠ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害薬、プロ
- 15 テインチロシンホスファターゼⅠⅠ阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ヒルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼⅢ阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体およびアミリンアゴニストからなる群より
- 20 選択される少なくとも1種の薬剤である、請求項15記載の医薬。
17. (B)成分が、インスリン感受性増強薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬およびインスリン又はインスリン類縁体からなる群より選択される薬剤である、請求項16記載の医薬。
18. (B)成分が、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼⅠⅠ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ

- V阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1 B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、
- 5 グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化
- 10 α -リンクトーアシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン
- 15 II受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニストおよび利尿薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤であり、高血糖症に起因する疾患が糖尿病性合併症である、請求項14記載の医薬。
19. (B)成分が、アルドース還元酵素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬およびアンジオテンシンII受容体拮抗薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤である、請求項18記載の医薬。
- 20 20. (B)成分が、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼI
- 25 V阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1 B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-

- ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤であり、高血糖症に起因する疾患が肥満症である、請求項14記載の医薬。
21. (B)成分が、SGLT2活性阻害薬、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤である、請求項20記載の医薬。
22. 食欲抑制剤がモノアミン再吸収阻害薬、セロトニン再吸収阻害薬、セロトニン放出刺激薬、セロトニンアゴニスト、ノルアドレナリン再吸収阻害薬、ノルアドレナリン放出刺激薬、 α_1 -アドレナリン受容体アゴニスト、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、ドーパミンアゴニスト、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、 H_3 -ヒスタミンアンタゴニスト、L-ヒスチジン、レプチン、レプチン類縁体、レプチン受容体アゴニスト、メラノコルチン受容体アゴニスト、 α -メラニン細胞刺激ホルモン、コカイン-アンドアンフェタミン-レギュレートドトランスクリプト、マホガニータンパク、エンテロスタチンアゴニスト、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、ボンベシン、コレシストキニンアゴニスト、コルチコトリピン放出ホルモン、コルチコトリピン放出ホルモン類縁体、コルチコトリピン放出ホルモンアゴニスト、ウロコルチン、ソマトスタチン、ソマトスタチン類縁体、ソマトスタチン受容体アゴニスト、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチド、脳由来神経成長因子、シリアリーニュートロピックファクター、サイロトリピン放出ホルモン、ニューロテンシン、ソーバジン、ニューロペプチドYアンタゴニスト、オピオイドペプチドアンタゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、メラニン-コンセントレイティングホルモン受容体アンタゴ

ニスト、アグーチ関連蛋白阻害薬およびオレキシン受容体アンタゴニストよりなる群から選択される薬剤である、請求項21記載の医薬。

23. (A) 請求項1〜3記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および(B)
- 5 インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類似体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼI阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グル
- 10 コース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類似体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類似体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、
- 15 終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪氨酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類似体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、
- 20 ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、
- 25 リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸

- 誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンⅠⅡ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、
- 5 尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法。
- 10 24. 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、(A)請求項1〜3記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および(B)インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類似体、グルカゴン
- 15 受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼⅠⅡ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシ
- 20 トール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類似体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類似体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪氨酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ
- 25 B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-Ⅰ、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類似体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、

- ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、
- 5 プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレ
- 10 ステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排
- 15 泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤の使用。

2.5. 一般式



- 〔式中の R^{11} は水素原子または保護基を有していてもよいヒドロキシ (C_{2-6}
- 20 アルキル) 基であり、 Q^2 および T^2 はどちらか一方が2, 3, 4, 6-テトラ- O -アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ基であり、他方が C_{1-6} アルキル基、ハロ (C_{1-6} アルキル) 基、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6} アルキル) 基または C_{3-7} シクロアルキル基であり、 R^{23} はハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、ハ

- ロ (C_{1-6} アルキル) 基、ハロ (C_{1-6} アルコキシ) 基、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6} アルコキシ) 基、 C_{3-7} シクロアルキル (C_{2-6} アルコキシ) 基、一般式 $-A-R^{32}$ (式中のAは単結合、酸素原子、メチレン基、エチレン基、 $-OCH_2-$ または $-CH_2O-$ であり、 R^{32} は C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、ハロ (C_{1-6} アルキル) 基、保護基を有していてもよいヒドロキシ (C_{1-6} アルキル) 基、保護基を有していてもよいカルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、シアノ基およびニトロ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいチアゾリル基、または置換基としてハロゲン原子および C_{1-6} アルキル基から選択される基を有していてもよいピリジル基である) で表される基である] で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその塩。

15 26. 一般式



- (式中の R^{11} は水素原子または保護基を有していてもよいヒドロキシ (C_{2-6} アルキル) 基であり、 Q^3 および T^3 はどちらか一方が水酸基であり、他方が C_{1-6} アルキル基、ハロ (C_{1-6} アルキル) 基、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6} アルキル) 基または C_{3-7} シクロアルキル基であり、 R^{23} はハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、ハロ (C_{1-6} アルコキシ) 基、ハロ (C_{1-6} アルキル) 基、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6} アルコキシ) 基、 C_{3-7} シクロアルキル (C_{2-6} アルコキシ) 基、一般式 $-A-R^{32}$ (式中のAは単結合、酸素原子、メチレン基、エチレン基、 $-OC$

- H₂—または—CH₂O—であり、R³²はC₃₋₇シクロアルキル基、C₃₋₇ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₂₋₆アルケニルオキシ基、ハロ（C₁₋₆アルキル）基、保護基を有して
- 5 いてもよいヒドロキシ（C₁₋₆アルキル）基、保護基を有していてもよいカルボキシ基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、シアノ基およびニトロ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリーール基、置換基としてハロゲン原子およびC₁₋₆アルキル基から選択される基を有していてもよいチアゾリル基、または置換基としてハロゲン原子およびC₁₋₆アルキル基から選択
- 10 される基を有していてもよいピリジル基である）で表される基である）で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05093

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07H17/02, A61K31/7056, A61P3/04, 3/10, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07H17/02, A61K31/7056, A61P3/04, 3/10, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|---------------------------------|
| X | WO 01/16147 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 March, 2001 (08.03.01), Particularly, Claims; abstract; compounds on page 9 & EP 1213296 A1 | 1-10, 12, 25-26 13-22, 24 |
| P, X | WO 02/36602 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 10 May, 2002 (10.05.02), Particularly, Claims; page 26, compound(23) (Family: none) | 1-10, 12, 25-26 13-22, 24 |
| Y | WO 01/34579 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 17 May, 2001 (17.05.01), Particularly, page 45, line 10 to page 46, line 13 & JP 2001-199971 A | 13-22, 24 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 June, 2002 (24.06.02)

Date of mailing of the international search report

09 July, 2002 (09.07.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05093

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11, 23

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 11 and 23 pertain to a method for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of (continued to extra sheet)

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05093

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| Y | WO 01/32637 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 10 May, 2001 (10.05.01), Particularly, page 22, line 19 to page 23, line 31 & JP 2001-192375 A & JP 2002-97139 A | 13-22, 24 |
| A | TSUJIHARA K. et al., Na ⁺ -Glucose Contransporter(SGLT) Inhibitors as Antidiabetic Agents.4. Synthesis and Pharmacological Properties of 4'-Dehydroxyphlorizin Derivatives Substituted on the B Ring, J.Med.Chem., 1999, Vol.42, No.26, pages 5311 to 5324 | 1-26 |
| A | Mackenzie B. et al., Biophysical Characteristics of the Pig Kidney Na ⁺ /Glucose Contransporter SGLT2 Reveal a Common Mechanism for SGLT1 and SGLT2, J. Biol.Chem., 1996, Vol.271, No.51, pages 32678 to 32683 | 1-26 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05093

Continuation of Box No.I-1 of continuation of first sheet(1)

the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to make an international search.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07H17/02, A61K31/7056, A61P3/04, 3/10, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07H17/02, A61K31/7056, A61P3/04, 3/10, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| X | WO 01/16147 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2001.03.08, 特に請求の範囲, 要約, 第9頁記載の化合物 | 1-10, 12, 25-26 |
| Y | & EP 1213296 A1 | 13-22, 24 |
| P, X | WO—02/36602 A1 (味の素株式会社) 2002.05.10, 特に請求の範囲, 第26頁化合物 (2.3) (ファミリーなし) | 1-10, 12, 25-26 |
| P, Y | | 13-22, 24 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24.06.02

国際調査報告の発生日

09.07.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

伊藤 幸司



4C 9450

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 11, 23 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 11 及び 23 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 第17条(2)(a)(i) 及び PCT 規則 39.1(iv) の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|---|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| Y | WO 01/34579 A1 (武田薬品工業株式会社) 2001.05.17, 特に第45頁第10行~第46頁第13行 & JP 2001-199971 A | 13-22, 24 |
| Y | WO 01/32637 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, L TD.) 2001.05.10, 特に第22頁第19行~第23頁第31行 & JP 2001-192375 A & JP 2002-97139 A | 13-22, 24 |
| A | TSUJIHARA K. et al., Na ⁺ -Glucose Cotransporter (SGLT) Inhibitors as Antidiabetic Agents. 4. Synthesis and Pharmacological Properties of 4'-Dehydroxyphlorizin Derivatives Substituted on the B Ring, J. Med. Chem., 1999, Vol.42, No.26, pages 5311-5324 | 1-26 |
| A | Mackenzie B. et al., Biophysical Characteristics of the Pig Kidney Na ⁺ /Glucose Cotransporter SGLT2 Reveal a Common Mechanism for SGLT1 and SGLT2, J. Biol. Chem., 1996, Vol.271, No.51, pages 32678-32683 | 1-26 |